VINGT-HUITIÈME ANNÉE 1935 N° 5.

BULLETIN

DE LA

Société de Pathologie exotique

SÉANCE DU 8 MAI 1935

PRÉSIDENCE DE M. BRUMPT, PRÉSIDENT

Nécrologie

EDOUARD JEANSELME

(1858-1935)

Avec le professeur JEANSELME disparaît un des fondateurs de la Société de Pathologie Exotique et un des pionniers civils de la médecine tropicale. Son goût pour l'étude des maladies des pays chauds avait pris naissance dès 1898, époque à laquelle il avait été chargé, par le Ministère de l'Instruction publique et par celui des Colonies, d'une mission en Extrême-Orient, dans le but de rechercher les moyens pratiques d'enrayer la lèpre. A cet effet, soutenu par le bienveillant appui de PAUL DOUMER, il parcourut, durant deux années, l'Indo-Chine, le Siam et la province chinoise du Yunnan.

Je ne ferai que signaler en passant la personnalité très forte et

très intéressante de JEANSELME. Par sa prodigieuse culture générale, il était à même de s'intéresser non seulement à tout ce qui fait l'honneur de la clinique médicale française, mais encore à l'anthropologie, à l'histoire de l'art et à celle de la médecine. Son amour de l'histoire l'avait fatalement conduit à collectionner des objets divers qui matérialisaient certaines étapes de l'évolution artistique des pays les plus divers.

JEANSELME a été un des membres les plus assidus de notre Société pendant de nombreuses années et ses communications personnelles, ainsi que ses discussions, sur la lèpre, le pian, le béribéri, la syphilis, la leishmaniose cutanée, le goître endémique du Yunnan, donnaient une animation particulière à nos séances.

Deux maladies inévitables l'intéressaient tout particulièrement : la syphilis et la lèpre, mais il n'était pas indifférent aux autres maladies sociales qui font de si nombreuses victimes parmi les populations ouvrières de tous les pays. C'est certainement l'étude de ces diverses affections qui l'avait orienté de bonne heure vers tous les problèmes médico-sociaux où il reste encore tant à faire malgré les progrès réalisés depuis un certain nombre d'années. J'ai encore présent à l'esprit le soin qu'il apportait à la rédaction de tous les rapports sur ces sujets, car j'avais eu l'honneur de collaborer avec lui à l'occasion de diverses questions concernant le recrutement de la main-d'œuvre indigène pour les exploitations agricoles ou minières des pays chauds.

JEANSELME n'ayant jamais cessé de travailler depuis l'époque déjà lointaine où il avait été nommé interne des hôpitaux, il est impossible de résumer les nombreuses communications qu'il a présentées à la Société de Dermatologie, et la Société d'Anthropologie, à celle d'Histoire de la Médecine, à l'Académie de Médecine et à notre Société. Ce que l'on peut en dire, c'est qu'elles étaient toutes l'expression de sa haute valeur et de sa grande conscience professionnelle. L'œuvre entière de JEANSELME pourra servir d'exemple à ses élèves et à ses admirateurs.

Je suis certain d'être l'interprète de tous nos collègues en adressant à Mme JEANSELME et à ses deux fils, l'expression de notre très grande sympathie et de nos plus vifs regrets.

André Leger

(1880-1935).

Né à Pointe-à-Pitre (Guadeloupe) le 12 novembre 1880, André Leger obtenait le grade de médecin aide-major stagiaire en 1903 et fut successivement en service au Tonkin, à Madagascar, au Haut-Sénégal-Niger où il dirigea le laboratoire de Bamako, à Dakar où il fut également chargé de la direction du laboratoire, enfin en Indo-Chine de 1911 à 1925, époque à laquelle il fit valoir ses droits à la retraite.

Quelques mois à peine après la disparition de notre regretté Secrétaire Général Marcel Leger, son frère André Leger meurt prématurément et met en deuil notre Société déjà si cruellement éprouvée.

Pendant plus de vingt ans, soit seul, soit en collaboration avec divers auteurs, André Leger avait publié dans notre *Bulletin* la majorité de ses importants travaux scientifiques. Notre collègue avait toujours été attiré par les travaux de laboratoire et par l'étude épidémiologique des maladies exotiques. On lui doit de nombreuses recherches sur le béribéri, le paludisme, la rage et le goundou. Il a observé la flagellose des Euphorbes, diverses *Grahamella* chez des rongeurs, la coccidiose intestinale de l'homme, diverses filaires humaines et aviaires. C'est à lui que l'on doit la découverte, dont nous signalerons l'importance plus loin, de la spirochétose des musaraignes et des rats d'égouts de Dakar. En collaboration avec Marcel Leger, il a publié de nombreuses recherches statistiques et systématiques sur les hématozoaires d'oiseaux et sur les piroplasmoses du bétail. En collaboration avec divers auteurs : Certain, Comput, Husseau, Laveau, Le Gallen, il nous a adressé de très intéressants mémoires sur la spirochétose ictéro-hémorragique des rats, la myiase nasale de l'homme, les hématozoaires d'oiseaux, les ankylostomes de l'homme, le rôle pathogène des spirochètes de la musaraigne et celui des spirochètes de la poule.

Parmi toutes ces recherches qui, par leur variété, sont de nature à intéresser tous ceux qui s'occupent de pathologie exotique, quelle que soit leur spécialisation, nous retiendrons surtout celles qui concernent le *Spirochæta crociduræ*, qu'André Leger a découvert en 1917 chez des musaraignes et des rats d'égouts fréquentant l'habitation humaine. Ce spirochète est inoculable à la souris, aux rats et à divers singes ; il l'est même à l'homme, ainsi que Mathis l'a démontré ultérieurement. Ce parasite, bien qu'il présente

incomplètement la réaction de l'immunité croisée avec le *Spirochæta duttoni*, doit néanmoins être identifié à cette dernière espèce dont les souches n'immunisent pas complètement les unes contre les autres, ce qui d'ailleurs a valu à ce genre les nombreux synonymes qu'on lui connaît. Comme divers auteurs l'ont établi, le *Spirochæta crociduræ* est transmis expérimentalement par *Ornidothorus erraticus* et l'*O. moubata*, et dans la nature par *O. erraticus*. Ce dernier fait, établi par MATHIS et DURIEU en 1928 et 1931, est en effet d'un très grand intérêt, car il établissait pour la première fois l'existence, soupçonnée depuis KOCK, de mammifères réservoirs de virus d'une spirochétose humaine.

Notre collègue était chevalier de la Légion d'Honneur.

Avec ANDRÉ LEGER, la Société perd un heureux investigateur. Nous adressons à sa famille nos bien sincères condoléances.

CHARLES DASSONVILLE

(1864-1935).

Notre collègue, le Vétérinaire Général DASSONVILLE, membre titulaire de notre Société, vient de mourir à Talence (Gironde), le 13 février dernier.

Admis en 1886 à l'Ecole d'Application de cavalerie de Saumur, après avoir terminé ses études à l'Ecole d'Alfort, il entre en 1903 au laboratoire d'étude et de contrôle des viandes conservées de l'armée. Promu commandant en 1910 il est affecté au 31e régiment d'artillerie à Orléans et part en campagne avec cette unité au début de la Grande Guerre. Au cours de cette dernière, il occupe différents postes importants aux armées. En 1920, il est nommé Vétérinaire Général Inspecteur et dirige le service vétérinaire au Ministère de la Guerre.

Au cours de sa belle carrière, DASSONVILLE, tout en effectuant des travaux scientifiques divers, avait obtenu le grade de licencié ès sciences à Besançon en 1896 et celui de Docteur ès sciences à Paris, en 1898, à la suite de la présentation de sa thèse devenue classique sur *L'influence des sels minéraux sur la forme et la structure des végétaux* qui lui valut le prix Montyon à l'Institut, l'année suivante.

En dehors de divers travaux cliniques de médecine vétérinaire, nous devons à DASSONVILLE des recherches particulièrement impor-

tantes au point de vue agricole, en particulier celles qu'il a consacrées à la valeur nutritive de l'avoine et aux causes déterminant la « verse » des céréales. Parmi ses travaux, ceux qui intéressent le plus la pathologie exotique sont ceux qui ont trait aux Dermatophytes. En 1898, en collaboration avec Matruchel, il isole et décrit une nouvelle espèce, le *Trichophyton equinum*, et, en 1902, avec Gedœlst, il étudie plusieurs autres espèces et émet l'opinion que les Dermatophytes présentent de grandes affinités avec les Ascomycètes, opinion qui a été confirmée et adoptée actuellement par la plupart des auteurs. Il a publié divers travaux intéressants en collaboration avec Brocq-Rousseu.

Le Vétérinaire Général Dassonville était Commandeur de la Légion d'Honneur depuis 1924 et avait été élu membre de nombreuses sociétés savantes, en particulier de l'Académie des sciences vétérinaires dont il fut le Président en 1926.

Communications

Sur la guérison naturelle précoce du favus,

Par A. CATANEI.

On admet qu'un sujet atteint de favus du cuir chevelu pendant l'enfance ne se débarrasse que tardivement de cette teigne, à la suite d'une guérison spontanée qui survient seulement après une évolution ayant duré de nombreuses années.

Au cours d'une enquête effectuée dans les trois grandes régions de l'Algérie : Tell, Hauts-Plateaux, région nord du Sahara, nous avons constaté que, presque partout, la proportion des cas de favus se montrait plus faible parmi les enfants de 11 à 15 ans que chez ceux de 6 à 10 ans. Le tableau, ci-dessous, résume quelques-unes des observations que nous avons pu faire de ce point de vue.

PROPORTION DES CAS DE FAVUS DU CUIR CHEVELU, D'APRÈS L'AGE DES SUJETS, DANS DIFFÉRENTES RÉGIONS DE L'ALGÉRIE

	6 à 10 ans		11 à 15 ans	
		o/o		o/o
Oued el Alleug	10 sur 95	*10,5*	1 sur 22	*4,5*
Grande Kabylie	22 sur 396	*5,5*	6 sur 231	*2,5*
Côte occidentale et Tell oranais	52 sur 649	*8*	3 sur 73	*4,1*
Côte orientale	22 sur 477	*4,6*	5 sur 199	*2,5*
Figuig	31 sur 85	*36,4*	11 sur 33	*33,3*
El Kantara	22 sur 122	*19,6*	4 sur 26	*15,3*
Biskra	17 sur 268	*6,3*	3 sur 85	*3,5*

Ces résultats statistiques laissaient supposer que, chez un certain nombre de sujets, la durée de l'évolution du favus devait être inférieure à celle qu'on admet classiquement.

Pour contrôler ce fait, il devenait nécessaire d'observer l'évolution naturelle de cette teigne en examinant régulièrement, pendant plusieurs années, des faviques dans un milieu où tout traitement se trouve pratiquement impossible.

Cette observation méthodique et prolongée d'enfants reconnus atteints de favus par l'examen direct et l'ensemencement des che-

veux parasités a pu être effectuée dans une agglomération de la plaine de la Mitidja (Oued el Alleug, département d'Alger). Elle a porté sur 23 sujets, âgés de 2 à 13 ans, présentant différents types cliniques de favus, qui ont été examinés, sur place, pendant un temps variant de 2 à 7 ans.

Cette étude nous a fourni, sur l'évolution générale du favus du cuir chevelu et sur celle des différentes lésions, des renseignements dont l'exposé détaillé paraîtra dans les *Archives de l'Institut Pasteur d'Algérie*. Elle nous a donné la preuve que cette teigne pouvait guérir spontanément d'une façon précoce.

Six enfants porteurs d'une ou deux plaques squamo-croûteuses ou croûteuses de favus (de petite dimension dans quatre cas; plus étendues dans deux autres, avec godet visible chez un enfant) n'ont plus montré de lésions en évolution, respectivement :

après 1 an (2 sujets âgés de 7 et 10 ans).
après 2 ans (2 sujets âgés de 8 et 9 ans).
après 3 ans (1 sujet âgé de 9 ans). La teigne s'était disséminée sous la forme de petites lésions érythémato-squameuses.
après 4 ans (1 sujet âgé de 7 ans). L'extension du favus s'était faite sous la forme de petites plaques squamo-croûteuses ou squameuses dont le nombre a progressivement diminué.

Deux enfants (12 ans; 9 ans) porteurs de plusieurs plaques ou placards croûteux n'ont plus présenté de signes de favus en évolution, respectivement au bout de 2 ou 5 ans. On a constaté la présence de godets au cours de l'observation.

Un enfant, âgé de 8 ans, porteur d'une lésion cicatricielle un peu croûteuse, était guéri au bout de 4 ans, après avoir montré quelques nouvelles lésions faviques au cours de l'observation.

Les sujets chez lesquels le favus a cessé d'évoluer (9 sur 23) sont restés porteurs, pendant un temps variable, de petites cicatrices glabres ou de plaques irrégulièrement alopéciques que les cheveux du voisinage ont masquées plus ou moins tôt. Chez trois d'entre eux, revus au bout de 4 ou 5 ans, le cuir chevelu a complètement repris son aspect normal.

En résumé : l'observation prolongée d'enfants indigènes atteints de favus du cuir chevelu nous a montré que cette teigne peut guérir spontanément entre la 8e et la 14e année d'âge, souvent sans laisser de cicatrices définitives.

Institut Pasteur d'Algérie.

Essai de traitement de tuberculoïde de la lèpre par la crisalbine,

Par J. TISSEUIL.

De nombreux auteurs ont essayé, les sels d'or chez des lépreux, sans résultats favorables.

Cependant ces formes si particulières de lèpre, les tuberculoïdes, nous avaient paru devoir bénéficier de cette médication.

En effet, en 1929, nous avions soigné en Calédonie deux Indochinois atteints de tuberculoïde lépreuse par la crisalbine ; celle-ci eut d'heureux effets sur leurs lésions qui furent grandement réduites par une série de 2 g.

En Guyane, nous avons repris ce sel d'or chez un de nos malades âgés de 13 ans. Ce malade n'avait tiré aucun bénéfice d'un long traitement par l'hyrganol qui assez souvent produit de bons effets sur les tuberculoïdes ; tandis que 5 g. de crisalbine en deux séries d'injection hebdomadaire de 0 cg. 10 ont donné un résultat mis en relief par les photographies ci-jointes et l'observation suivante :

OBSERVATION. — V... M., est un enfant né en 1920 un peu petit pour son âge, venu au laboratoire en septembre 1932 ; il a deux taches sur le côté gauche ; une sur la joue, l'autre sur la cuisse. Celle de la joue est uniformément rose jaunâtre entourée d'un anneau papuleux ; celle de la cuisse ovalaire a un centre jaunâtre, tandis que la bordure est surélevée, rouge et formée de grosses papules. L'examen histologique d'une biopsie de l'anneau entourant la tache de la cuisse montre une structure tuberculoïde typique avec l'épiderme parakératosique.

Ce malade, en 1932, a reçu 35 injections intraveineuses de 1 cm^3 d'hyrganol et en 1933 : 39, malgré ce traitement assez important aucune amélioration des taches ; d'autre part il ne s'est pas développé.

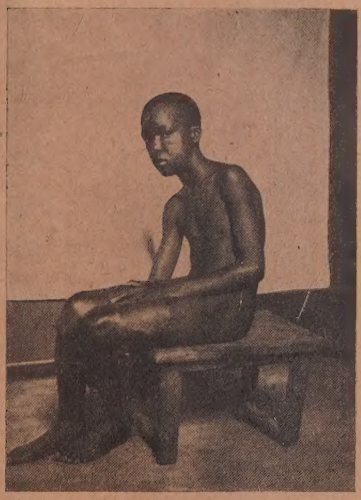
En août 1933 on commence la crisalbine en injections de 0 cg. 10 par semaine pour une première série de 2 g. 10. Le début de ce traitement s'accompagne d'un prurit intense au niveau des taches surtout à la face où se voient des excoriations des papules bordantes, accompagné d'une abondante desquamation.

Après un mois, le prurit existe encore avec excoriations, mais en plus les taches sont tuméfiées et la bordure est plus épaisse ; l'état général est excellent. Puis les signes d'améliorations se montrant, en dehors de l'infiltration qui diminue, la bordure se rétrécit, se fragmente, cependant elle est couturée dans sa longueur par une excoriation croûteuse ; la tache de la face est violacée.

En novembre 1933, l'amélioration est des plus nette, la bordure est presque de niveau avec les téguments sains. Pourtant, un mois plus tard se produit une nouvelle réactivation, et l'amélioration est moins manifeste ; puis après 15 jours elle est sensible, la tache de la joue s'est nive-

lée, mais reste écailleuse; celle de la cuisse paraît moins infiltrée. L'état général est excellent et l'enfant a beaucoup grandi ; il a aussi beaucoup maigri. La crisalbine est interrompue et reprise le 2 mars 1934. Ce jour, la tache de la face est uniformément noire avec quelques croûtes, un peu plus large, entourée, d'une bordure papuleuse jaunâtre; celle de la cuisse est jaunâtre au centre et la bordure peu saillante. L'amélioration paraît moins apparente, les taches sont un peu plus étendues quoique bien modifiées et une petite tache grande comme un franc, jaunâtre, papuleuse est apparue à la joue droite ainsi qu'une autre plus petite sur le dos de la main droite.

En fin avril, les taches anciennes deviennent complètement planes



Tuberculoïde parakératosique.

Fig. 1. — Janvier 1935. Fig. 2. — 17 Juillet 1933.

avec un anneau noirâtre; disparition de la tache de la joue droite et régression de celle de la main droite. Le malade est amaigri ; il prend des sels de chaux. L'amélioration se manifeste davantage dans les mois qui suivent avec disparition de toute trace d'activité.

En novembre, l'état général est très bon, les taches sont nivelées avec quelques rares papules à la périphérie, seule existe sur la main droite une petite tache de 2 mm. Les dimensions des taches dans leurs grands diamètres restent les mêmes La crisalbine est suspendue.

Fin décembre. L'amélioration est beaucoup plus marquée, la coloration de la tache de la face est très voisine de la normale, elle est déprimée et la peau saine surplombe la cicatrice de la joue gauche. A la cuisse la tache est complètement plane, blanchâtre avec une étroite bande périphérique à piqueté noirâtre.

10 janvier 1935. La tache de la joue gauche est complètement déprimée sur toute sa surface, avec de petites déformations rappelant l'aspect

d'une peau de poisson, écaillée. Même aspect de la tache de la cuisse. Bon état général.

10 février 1935. Le malade reprend une 3e série d'injections de crisalbine, l'état général est très bon. La tache de la face est de coloration un peu bistre, déprimée ; celle de la cuisse moins blanchâtre, à la joue droite il n'y a plus rien, à la main gauche il reste une petite zone de 1 mm.

28 février 1935. La tache de la joue gauche n'est plus déprimée, la teinte de celle de la cuisse tend à s'uniformiser avec celles des parties saines et la tache de la main droite est réduite de moitié.

28 mars 1935. Cet enfant a grandi et présente un très bon état général. La tache de la face est plus claire sans aucune activité, de niveau avec la peau saine ; celle de la cuisse prend de plus en plus une teinte voisine de la normale ; il n'y a plus rien à la joue droite, seulement existe une toute petite zone jaunâtre sur la main droite.

CONCLUSION

Après une réactivation des lésions tuberculoïdes, la crisalbine nous a donné de très bons résultats chez un malade que l'hyrganol n'avait point amélioré.

D'autres malades porteurs de tuberculoïdes de types différents nous paraissent devoir bénéficier de cette médication.

Travail de l'Institut d'Hygiène de Cayenne.

Le bleu de méthylène compris dans le traitement mixte de la lèpre,

Par Mme E. DELANOË.

OBSERVATION I. — BARKA BENT AÏSSA des Aounates vient nous trouver le 26 septembre 1934 pour une infiltration marquée de la face, la boursouflure est localisée non seulement à la figure, mais aussi au cou, au pavillon des oreilles, aux membres supérieurs et inférieurs. Les régions atteintes présentent des bosses et des creux, nodules saillants étendus et tissus environnants plus ou moins atteints.

Parmi les nodules, il y en a qui sont ouverts, ulcérés, il en est ainsi de quelques-uns situés au menton, dans les plis naso-géniaux et au pourtour des pavillons des oreilles.

La pituitaire aussi est ulcérée, la rhinite profonde a notablement déformé le nez de BARKA, l'odorat et la respiration nasale sont supprimés. A signaler : la chute des poils, des sourcils et des narines et l'aspect bien prononcé du faciès léonin.

La muqueuse buccale et trachéale est très touchée chez notre malade,

la voix est très prise. Barka est complètement aphone, elle fait des efforts pour causer à voix basse, la gingivite hypertrophique sanieuse est très marquée. Il en est de même de la glossite qui présente des placards, avec dépapillation : situés, au bout de la langue, à son milieu, au dos et à la surface du plancher buccal, au milieu du palais et du voile du palais.

Aux mains, en dehors de l'aspect nodulaire des lésions, paraissent des troubles trophiques : nécrose lunulaire et unguéale des deux derniers doigts de la main gauche, cette dernière est en général plus atteinte que celle du côté opposé. A la poitrine, il n'y a que le bout des seins et les aréoles qui présentent les altérations en question, altérations très profondes d'ailleurs.

Du côté du dos et à partir des omoplates, nous constatons une efflorescence abondante et massive de tubercules cuivreux se touchant, formant nappes et disposés symétriquement de part et d'autre de la colonne vertébrale tout en rétrécissant l'aire de l'expansion sur les côtés. Cette éruption dans les régions lombaire, fessière et des haut des cuisses paraît appartenir à une poussée tubéreuse antérieure et les éléments y sont aplatis, moins infiltrés, plus isolés et davantage pigmentés. Et en effet, Barka confirme mon observation en disant que les boutons « neufs » datent de un an environ, que sa première maladie analogue à l'actuelle s'était déclarée il y a quatre ans environ et qu'elle s'en était tirée à bon compte à la faveur de trois injections intraveineuses. La malade, d'ailleurs, attribue son état morbide présent à la syphilis qu'elle aurait contractée après son mariage, maladie qui lui avait valu la mort de deux enfants en bas-âge.

Barka se plaint de maux de tête, de douleurs constantes et variées, articulaires, osseuses, elle se plaint encore des insomnies.

La sérosité d'un léprome contient des bacilles de Hansen en masse. Nous étions donc en présence d'un cas de lèpre trophotubéreuse sur un terrain spécifique possible.

C'était comme nous le faisons depuis 15 ans déjà, au traitement mixte de la lèpre que nous avons eu recours pour traiter Barka hospitalisée dans notre service. Et ce traitement consistait cette fois dans l'emploi de novarsénobenzol dans les veines, d'huile de Chaulmoogra en usage externe et du bleu de méthylène intraveineux. Le principe de ce traitement consiste à faire intervenir le médicament antilépreux avant que l'effet du premier mis en œuvre antérieurement ne se soit effacé ou éteint dans l'organisme. C'est ainsi que les injections diverses intraveineuses ou autres se pratiquent tous les deux-trois jours à doses graduellement croissantes et dès que la température et l'état général des malades le permettent. Trois-quatre médicaments divers y sont utilisés à cet effet. C'était ma façon de faire dans les 140 à 150 cas de lèpre soignés jusqu'ici par moi, c'est toujours à la méthode mixte que j'ai eu recours, récupérant, chez mes malades, au cours d'un séjour de cinq à six semaines à l'hôpital un mieux être remarquable, une transformation constante de la lèpre ouverte et contagieuse en lèpre fermée et un aspect général aussi proche que possible d'un état normal. Je n'ai jamais omis, en premier lieu, de faire appel au novarsénobenzol à doses très modérément croissantes, j'y associais l'huile de Chaulmoogra nature en usage externe, de la collobiase de Chaulmoogra Dausse dans les veines, du cantharidate de sodium, du B. C. G., du Solganol-B-oléorum dans les veines. Cette fois comme troisième médicament antilépreux associé, j'ai employé le bleu de méthylène.

BARKA BENT AÏSSA a reçu en tout 10 injections de novar, la série se composant de 0,10, 0,15, 0,15, 0,20, 0,30, 0,30, 0,45, 0,45, 0,60, 0,60, elles se pratiquaient tous les deux-trois jours, dans les intervalles, je faisais les injections intraveineuses de bleu de méthylène à 1 0/0 à raison de 10, 15, 20 cm³. Je n'ai pas dépassé cette dernière dose. L'huile de Chaulmoogra servait à induire les plaies cutanées.

La curiosité du cas consistait dans le bleuissement presque instantané des tissus lépreux hypertrophiques. Le bleu de méthylène, vu l'état congestif des éléments lépreux, y affluait en abondance, il se localisait électivement sur les tissus infiltrés ; à vue d'œil, tous les tubercules passent d'un gris cendré au bleu ardoise, nulle part ailleurs le colorant ne transparaît, mais les tissus lépreux accessibles à l'observateur ressortent avec une netteté tranchante sur les parties plus ou moins saines avoisinantes. Les lésions des muqueuses se teintent d'un bleu roi, les lésions cutanées sont plus ternes, paraissent d'un bleu au reflet ardoisé, mais ici et là le diagnostic et la délimitation des lésions sont des plus faciles et indiscutables. La coloration bleue dans les tissus pathologiques en question reste longtemps stable, malgré l'élimination du bleu de méthylène par les urines, il s'agit dans ce dernier cas du bleu de méthylène introduit dans l'organisme, non fixé, contrairement à ce qui se passe avec le bleu de méthylène au niveau des couches lépreuses.

J'ai fait chez BARKA six injections de bleu de méthylène : 10 cm³, 10 cm³, 15 cm³, 15 cm³, 20 cm³, 20 cm³. Ma malade ne tenait pas à ces dernières devant rentrer chez elle au bout de peu de temps, et ne désirant pas y paraître entièrement défigurée par le fait du liquide colorant. Les lésions atrophiques, les taches pigmentaires hanséennes ne se colorent pas par le bleu de méthylène.

Comme effet thérapeutique l'association du bleu de méthylène ne m'a pas paru seconder ceux du novar et de l'huile de Chaulmoogra, j'ai eu une meilleure impression des traitements de base conjugués avec B. C. G. ou solganol ou Chaulmoogra DAUSSE en collobiase. Le bleu de méthylène agit-il favorablement sur les douleurs ? Le traitement que je fais appliquer à mes malades amène toujours et invariablement une sédation des douleurs, cause presque exclusive de la venue des lépreux dans mon service.

BARKA a quitté mon service le 15 décembre, la figure bien bleue encore, la dernière injection de bleu de méthylène datant de 15 jours.

Je puis dire cependant que le bleu de méthylène en injection dans le sang est 1° très précieux pour faire un diagnostic précis de la lèpre ; 2° que le bleu de méthylène est parfaitement bien toléré, personnellement sur trois cas traités, je n'ai eu connaissance d'aucun malaise ni trouble d'aucune sorte.

OBSERVATION II. — ABD ALLAH BEN SI MOHAMED du douar Belghli du ressort du Caïd ben Hamida âgé de 12 ans environ se présente le 21-3-34 dans mon service avec une figure curieuse : tout injectée, glabre, sans un poil aux arcades sourcilières, une figure infiltrée de partout, avec, sur le fond des tubérosités surtout marquées aux pommettes, aux arcades sourcilières, au front, au menton et aux hélices des pavillons d'oreilles ainsi qu'aux lobules de ces dernières. Les oreilles de ce fait paraissent démesurées.

La rhinite est très prononcée chez ABD ALLAH et le sens de l'odorat est nul.

Certains tubercules sont ulcérés, il en est ainsi de ceux des pavillons d'oreilles et des deux coudes.

A citer aussi une chute totale des cils aux bords palpébraux et ces derniers, infiltrés, sont fortement épaissis.

La peau des jambes paraît amincie, luisante, les orteils sont enflés, les ongles décollés cassants aux bords.

Sur le reste du torse, de-ci, de-là, quelques taches hyperchromiques et deux grands carrés de dépigmentation de 5-6 cm² situés l'un à la fesse gauche, l'autre à la partie supérieure et postérieure de la cuisse gauche.

La sensibilité à la piqûre paraît conservée sauf aux coudes sur un rayon de circonférence de 3 cm. L'anesthésie à la piqûre est complète, il n'en est pas de même en ce qui concerne la chaleur.

Les nerfs cubitaux sont hypertrophiés, sensibles au toucher et à la pression, on provoque des douleurs tout au long des bords cubitaux y compris le petit doigt, l'annulaire de chaque main.

La ponction d'un léprome du lobule de l'oreille montre, après coloration, de très nombreux bacilles de Hansen ayant leur disposition en faisceaux, de très nombreux globis typiques.

Abd Allah est fils d'un lépreux. Sa mère me disait : « son père avait une figure telle que son fils présente à l'heure qu'il est, il en est mort ». La mère d'Abd Allah, Aïcha bent Aouloudi ne présente aucun symptôme de lèpre, elle a eu deux enfants du mariage avec le lépreux, l'aîné Abd Allah et une fillette qui est morte à l'âge de 4 ans des suites d'une rougeole paraît-il ? (Lèpre à évolution aiguë probable). La mère d'Abd Allah est remariée depuis 6 ans, elle a eu du second mari une fille âgée de 2 ans ; cette dernière se présente à moi en bon état de santé apparente. Actuellement la mère est enceinte de 8 mois environ et la grossesse a évolué jusqu'ici très normalement, ses urines sont normales ainsi que la hauteur utérine.

J'ai été intriguée par la non-réceptivité à la lèpre de la mère d'Abd Allah, femme d'un lépreux, mère d'un lépreux qu'elle ne quitte pas, elle paraît à tous points indemne de l'infection. La résistance à cette dernière ou son immunité, vis-à-vis de la maladie me suggérait l'idée de la qualité thérapeutique précieuse de son sang; ce dernier, vaccin à coup sûr contre la lèpre, devait véhiculer du sérum anti-lépreux, des anticorps curatifs spécifiques en abondance. De là l'idée, d'en faire bénéficier son fils hérédo-lépreux Abd Allah, m'a paru heureuse et tentante. Ce raisonnement, si logique en soi, me paraissait cependant contre-indiqué par l'état de grossesse d'Aïcha. Je trouvais, en effet, scabreux l'emploi du sang d'une femelle gravide sur un sujet mâle jeune. Mais le sang et les urines n'ont pas la même composition chimio-biologique, et puis le bienfait de cet emploi judicieux du sang en question au profit d'Abd Allah si gravement atteint et si jeune encore ont levé mes hésitations. J'ai donc résolu de traiter Abd Allah par injections intramusculaires du sang de sa mère, j'y associais le bleu de méthylène en injections endoveineuses intercalées avec les premières. J'ai laissé agir ces deux médicaments seuls pour en apprécier le jeu curatif. Après un certain délai utilisé à ce double traitement, j'y ai ajouté le novar, désirant fortifier l'effet du traitement poursuivi (L'huile de Chaulmoogra à l'usage externe était toujours de mise). Les doses du bleu de méthylène employé étaient en rapport avec le jeune âge du sujet traité.

Le 19-12-1934. Injection de 2 cm³ de bleu de méthylène dans les veines. Le changement du teint d'Abd Allah est rapide, presque immédiat, il

est cendré, d'un cendré brillant. Aucun phénomène subjectif n'accompagne cette injection. Les urines sont bleues à l'émission.

Le 21-12, 5 cm³ de bleu de méthylène dans les veines, le teint cendré s'accentue, mais il n'est toujours pas bleu, les urines par contre le sont fortement.

Le 22-12, l'enfant est couché à plat ventre sur la table, la mère est assise sur une chaise du côté de la tête de son enfant. Avec une seringue je prends à la veine médiane du pli du coude gauche de la mère 5 cm³ de sang et je l'injecte instantanément dans les muscles fessiers droits de l'enfant.

Le 24-12, le même traitement que précédemment.

Le 25-12, 5 cm³ de bleu de méthylène dans les veines.

Le 26-12 je constate que la figure d'ABD ALLAH est moins infiltrée, que l'ulcération du coude gauche est en voie de cicatrisation et que la sensibilité à la piqûre d'épingle y est revenue. Du côté du coude droit l'ulcération et l'insensibilité persistent.

5 cm³ de sang de la mère dans les muscles fessiers droits.

Le 27-12, 10 cm³ de bleu de méthylène dans les veines ; fait curieux les tissus cutanés d'ABD ALLAH à la suite des injections de bleu de méthylène, sont terreux, ardoisés, d'un gris-brun, mais nullement bleus comme je l'ai observé chez deux adultes traités par le même colorant. Les plaies muqueuses buccales, par contre, sont bleues.

Le 29-12, 7 cm³ de sang de la mère dans les muscles de la fesse gauche. Les injections de sang ne sont suivies ni de douleurs, ni d'induration d'aucune sorte, ni de fièvre.

Le 31-12, la première injection de novar 0,05 dans les veines.

Le 2-1-35, 10 cm³ de bleu de méthylène dans les veines.

Le 3-1 l'enfant présente toujours un teint terreux. Il n'a présenté aucun mouvement fébrile à aucun moment de son traitement. Aucune sensation désagréable à la suite des injections pratiquées.

Le 5-1, 7 cm³ de sang d'AÏCHA en injection intramusculaire à son fils.

Le 8-1, 0,30 de novarsénobenzol dans les veines.

Le 11-1, 0,45 de novarsénobenzol dans les veines.

L'ulcération au coude gauche est cicatrisée, celle du coude droit l'est à peu près, la sensibilité à la piqûre est revenue des deux côtés, c'est je crois l'indice de la tendance au retour à l'intégrité des nerfs cubitaux.

Le 13-1, 10 cm³ de bleu de méthylène à 1/100ᵉ dans les veines.

Le 16-1, 0,45 de novarsénobenzol dans les veines.

Le 17-1, l'enfant quitte l'hôpital accompagné de sa mère et de sa petite sœur. La figure est beaucoup moins infiltrée, les tubérosités sont aplaties, les plaies des pavillons d'oreilles sont cicatrisées ainsi que les autres. ABD ALLAH ne souffre de rien et nulle part. D'ailleurs à son entrée à l'hôpital ABD ALLAH n'accusait pas de souffrances physiques.

Dans le cas d'ABD ALLAH nous n'avons encore pu établir la supériorité du bleu de méthylène sur d'autres produits chimiques antilépreux, il a été compris dans ma méthode de traitement mixte de la lèpre. Le souci de la prophylaxie antilépreuse, le souci de blanchir tant bien que mal au plus vite les malades qui se remettent à moi pour un traitement qu'ils souhaitent efficace en peu de temps, ces soucis-là me font un devoir d'avoir recours à la fois à plusieurs médicaments dont je fais conjuguer les effets respectifs au mieux des intérêts des malades, et cette façon de faire m'a toujours donné satisfaction à bref délai.

Le traitement combiné, chez ABD ALLAH : bleu de méthylène + hétéro-

hémothérapie, sang de sa mère, présumée vaccinée contre la lèpre, le novar + huile de Chaulmoogra m'ont incontestablement donné un résultat très favorable, mais je ne puis juger la valeur thérapeutique respective de chacun des éléments curatifs mis en jeu, car tous les quatre ne font qu'un seul ensemble thérapeutique. Je dirai cependant que tous les autres groupes de médicaments antilépreux : 1° novar, huile de Chaulmoogra ; 2° B.C.G., novar, huile de Chaulmoogra ; 3° Sels d'or, novar, huile de Chaulmoogra ; 4° Glycérophosphates, novar, huile de Chaulmoogra ; 5° Cantharidate de soude, novar et huile de Chaulmoogra ; tous ces groupes de médicaments appliqués d'une façon énergique et à jet continu m'ont toujours donné, et ceci en très peu de temps (5-6 semaines) de très bons résultats, au cours du traitement des lépreux, 140-150 lépreux ont été traités ainsi avec succès.

I. — L'intérêt de l'emploi de bleu de méthylène que jusqu'ici j'ai utilisé dans 3 cas différents consiste dans sa localisation élective sur les tissus lépreux. Cette réaction tinctoriale est précieuse, elle permet un diagnostic sûr dans les cas de lèpre éruptive hyperplasique. Il n'en est cependant pas de même dans les cas de lèpre maculeuse, de lèpre atrophique. La teinte bleue n'y semble pas être apparente (1).

II. — L'étude de la vitalité des bacilles de Hansen après biopsie pourront nous servir de test sur la valeur thérapeutique du bleu de méthylène au cours de la lèpre.

III. — J'ai l'impression que le sang de la mère vaccinée contre la lèpre a été d'une grande efficacité au cours du traitement de son fils.

Discussion

M. Marchoux. — Je regrette que Mme Delanoë ait jugé que 6 injections de bleu de méthylène pouvaient suffire à lui permettre d'admettre une opinion sur la valeur de cette médication. M. Montel dans ses notes et mémoires insiste sur la nécessité de prolonger le traitement pendant plusieurs mois, pour obtenir un résultat. Or, très peu des observateurs qui ont imité le savant Saïgonnais, ont eu la patience de pousser aussi loin que lui leurs essais thérapeutiques. Il n'est donc pas étonnant qu'ils diffèrent d'opinion sur la valeur de ceux-ci avec M. Montel. Or, il n'est pas douteux qu'on puisse obtenir des résultats favorables ; rien ne nous autorise à

(1) MM. Maurice Haynaud, Alcay et Huguenin d'Alger ont entrepris des recherches dans ce sens et leur conclusion est la suivante :

« L'action du bleu sur les bacilles de Hansen s'est montré complètement inopérante et à plusieurs reprises l'examen du mucus nasal et des sérosités dermiques permit de les retrouver toujours très abondants, si ce n'est plus abondants ».

douter de la parole de l'initiateur de ce traitement. D'autre part, MM. LÉPINE et MARKIANOS ont observé que les bacilles étaient devenus cyanophiles chez un malade qui avait reçu 54 injections de 20 cm³ au moins de bleu de méthylène à 1 o/o. On ne peut donc contester que cette matière colorante agisse sur le bacille de HANSEN, l'avenir nous apprendra jusqu'à quel degré.

Quant à l'association médicamenteuse elle me paraît justifiée et MONTEL lui-même l'a utilisée. Le bleu comme nous l'avons vu avec CHORINE se fixe sur le bacille spécifique, il est donc admissible qu'il puisse servir de conducteur pour un remède plus actif.

M. LÉPINE. — Je confirmerai d'un mot ce que vient de dire M. MARCHOUX. Dans les essais de traitement de la lèpre par le bleu de méthylène que nous poursuivons avec M. MARKIANOS, et sur lesquels il nous est impossible actuellement de porter un jugement définitif, nous n'avons observé de modifications cliniques dans l'état des malades, que chez ceux qui ont reçu des injections intraveineuses de 20 cm³ de la solution à 1 o/o, par injection et après une vingtaine au moins d'injections. Toutes les doses inférieures se sont montrées totalement inopérantes.

Au sujet de l'observation de septicémie pesteuse avec localisation oculaire suivie de guérison, rapportée par MM. M. BLANCHARD, P. BLANDIN et M. ADVIER,

Par R. PONS.

Rappelons brièvement qu'il s'agit d'un individu de race noire observé à Dakar à l'hôpital indigène, présentant les symptômes d'une affection à caractère nettement infectieux dont la cause, reconnue par hémoculture, était le bacille de YERSIN.

Trois faits ont retenu l'attention des auteurs, à savoir ;

A au point de vue clinique : 1° *Un subictère avec hepatomégalie* ; 2° *un double hypopion.*

B au point de vue examens de laboratoire : *une hémoculture positive seulement au 10e jour.*

On est en droit de se demander si les trois anomalies précédentes se trouvent réunies chez ce malade par le plus curieux des hasards ou si ce que nous savons de l'infection pesteuse ne nous permet pas d'expliquer leur concomitance.

En premier lieu, quelle est la raison la plus probable que l'on

puisse invoquer pour expliquer un retard de plus d'une semaine dans la culture du sang du malade?

Nous savons que le bacille de Yersin, dans des conditions peu favorables de température et de pH ne manifeste sa présence dans les hémocultures que vers le 3e jour; que, dans des conditions normales l'hémoculture est positive à l'examen direct vers la 36e heure, et que, dans les conditions les plus favorables, l'examen direct du sang sur lame permet d'observer le bacille pesteux. En aucun cas, en dehors de l'intervention *d'un agent lytique* l'hémoculture ne devient positive après le 5e jour. Au contraire, chez des cobayes expérimentalement infectés et injectés avec un bactériophage ou chez l'homme pesteux soumis à la phagothérapie, l'hémoculture, dans de nombreux cas, peut rester stérile, en apparence tout au moins, pendant plus d'une semaine.

Nous savons, d'autre part, que spontanément un bactériophage anti-pesteux peut se rencontrer chez l'homme pesteux, dans le sang (Advier) et dans les ganglions (Pons et Durieux) et que, dans ces conditions, il peut accompagner le bacille de Yersin dans les hémocultures ou les pyocultures.

D'après nos recherches sur le cobaye, les hémocultures souillées de bactériophage sont susceptibles d'évoluer en quatre périodes qui se succèdent dans le temps à partir du moment de l'ensemencement :

1° Une période de stérilité apparente d'une durée de 36 à 48 heures.

2° Une période très fugace, d'une durée de quelques heures, pendant laquelle l'hémoculture est faiblement positive à l'examen direct *mais non repiquable sur gélose.*

3° Une nouvelle période de stérilité apparente très variable en durée (de 4 à 20 jours et plus).

4° Enfin, une nouvelle culture prend naissance, elle est plus abondante, repiquable le plus souvent, constituée par des bacilles présentant une phagorésistance évidente.

Dans ces hémocultures la première période végétative du bacille de Yersin, qui correspond à la 2e période peut par suite du petit nombre d'éléments microbiens, de leur forme irrégulière et désagrégée, de l'impossibilité dans laquelle on se trouve de faire un repiquage, passer inaperçue; c'est peut-être ce qui s'est passé dans le cas du malade faisant l'objet de cette discussion et nous croyons pouvoir envisager, comme la raison la plus plausible du retard dans la végétabilité du bacille de Yersin dans l'hémoculture de ce malade, la présence dans le sang d'un bactériophage de faible virulence.

L'existence d'un bactériophage dans le sang du malade peut-elle expliquer l'hépatomégalie et l'ictère ?

Des essais faits sur l'homme atteint de peste et de nombreuses expériences poursuivies sur les animaux de laboratoire dans le but d'arrêter l'évolution de l'infection pesteuse par les injections de bactériophage spécifique, nous ont montré que le bactériophage *in vivo* modifie profondément le comportement pathogène du bacille de YERSIN. Un état d'équilibre instable, dont l'organisme humain ou animal fait tous les frais, s'établit entre le bacille pesteux et l'agent de sa lyse; alternativement le microbe et le bactériophage paraissent l'emporter, chaque poussée de lyse microbienne, libère les nucléo-protéines microbiennes, endotoxine pesteuse, dont l'action sur le foie est révélée à l'autopsie d'une façon frappante par une dégénérescence granulo-graisseuse du parenchyme hépatique. A l'autopsie des animaux morts de peste on constate que l'intervention du bactériophage, surtout du bactériophage dilué, ainsi que nous l'avons montré dans une note à la Société de Biologie (t. CXIV, p. 1066) a substitué un foie toxique à un foie infectieux septico-pyohémique caractéristique de l'infection pesteuse.

La prépondérence du symptôme hépatique chez le malade de M. BLANCHARD, BLANDIN et ADVIER se présente donc à nous d'une façon logique si nous admettons l'intervention d'un bactériophage spécifique.

3° Quant au double hypopion survenu au 10e jour de l'infection, nous devons le considérer comme une réaction allergique qui est la signature d'un état d'évolution subaiguë de l'infection pesteuse.

En résumé, l'hypothèse de l'intervention d'un agent lytique éclaire d'une façon inattendue la symptomatologie anormale du malade faisant l'objet de cette discussion.

Le typhus exanthématique du chat,

Par P. LÉPINE et N. LORANDO.

Au cours d'une enquête épidémiologique, dont la relation détaillée sera donnée ailleurs, sur un foyer de typhus endémique dans un quartier d'Athènes, notre attention a été attirée sur le rôle possible du chat comme vecteur et peut-être comme réservoir, de l'infection.

Nous avons complété les observations faites au cours de cette

enquête par des recherches expérimentales que nous désirons résumer ici.

I. *Infection naturelle du chat par le typhus endémique (virus murin).* — Voici les constatations qui furent à l'origine de nos recherches sur le typhus du chat.

B. J..., âgé de 21 ans, étudiant en droit, habitant rue Polygnotou, n° 11, au 2e étage, est atteint de typhus (forme endémique), le 6 octobre 1934. La rue Polygnotou forme justement l'axe du foyer que nous étudions ; il n'y a pas encore eu de typhus au n° 11, mais il y en a eu au n° 9 et au n° 13. Au n° 11, il n'y a pas de rats au 2e étage, le seul avec lequel notre malade ait des contacts, ni au premier : il y en a vraisemblablement au rez-de-chaussée, comme dans toute la rue. Le malade n'est pas porteur de poux, n'a pas été piqué par des tiques ; mais il a comme animal favori, couchant dans le lit de son maître où nous le trouvons au moment de notre examen, un chat blanc et noir qui cherche sa subsistance en chassant les rats du quartier.

Il n'y avait eu aucun contact direct entre ce malade et ceux des maisons voisines ou les rats du quartier ; au contraire, son chat favori nous semblait avoir pu servir de trait d'union, soit comme vecteur de puces infectées, soit même comme source d'infection.

Le 19 octobre 1934, deux chats, l'un n° 1, provenait d'une maison de la même rue, l'autre, n° 2, chat de notre malade, sont remis à l'Institut Pasteur et sacrifiés.

Le *chat n° 1* donne un résultat entièrement négatif. Son cerveau est inoculé à deux cobayes mâles, C. 13 et C. 14, qui ne réagissent pas ; éprouvés le 27 novembre avec un virus de passage (souche OB, rats d'Athènes, 42e passage), ils répondent à l'infection comme les témoins. D'autre part, 40 puces dont ce chat était porteur sont broyées et inoculées aux cobayes mâles C. 15 et C. 16, qui ne réagissent pas et sont trouvés sensibles à l'inoculation d'épreuve le 27 novembre.

Le *chat n° 2*, au contraire, s'est montré infecté et porteur de puces infectées. Son cerveau est inoculé par voie intra-péritonéale aux cobayes mâles C. 19 et C. 20. La température du cobaye C. 19 monte à 40°7 le 14e jour, il est sacrifié le 16e jour (présence de rickettsia dans la vaginale, passage positif). Le cobaye C. 20, fébrile à partir du 11e jour (40°5 et 40°7) est sacrifié le 13e jour. Passage positif au cobaye C. 43, sacrifié le 10 novembre (3e jour de la fièvre), dont le cerveau sert à inoculer les cobayes C. 61 et C. 62 et à la suite des passages.

La souche ainsi obtenue à partir du cerveau du chat, entretenue jusqu'au départ de l'un de nous d'Athènes (10 passages) a présenté d'une manière constante les caractères suivants : incubation, 7 à 9 jours ; période fébrile d'une durée toujours supérieure à 6 jours, avec température élevée et réaction scrotale intense ; immunité croisée avec toutes les souches essayées (5 murines et 2 humaines). Cette souche a servi à plusieurs expériences et s'est comportée comme une souche murine de virulence élevée, peu neurotrope.

Le chat n° 2 était porteur de 17 puces qui ont été broyées et inoculées aux cobayes C. 17 et C. 18 : l'un et l'autre ont réagi d'une manière typique. Le cobaye C. 17 est sacrifié le 3 novembre (passage positif, présence de rickettsia). Le cobaye C. 18 présente du 9e au 14e jour une courbe thermique fébrile avec réaction scrotale ; éprouvé le 27 novembre (souche OB) il est trouvé immun.

Ainsi donc, dans les conditions naturelles, des chats, suspectés de propager à l'homme l'infection typhique endémique peuvent être trouvés infectés (encéphale) par un virus dont les caractères sont les mêmes que ceux du virus murin du lieu considéré et porteurs de puces elles-mêmes infectées.

Cependant, il y a lieu de penser que le rôle du chat dans l'infection de l'homme doive être en pratique assez restreint. D'une part, comme nous le verrons plus loin, la sensibilité du chat au typhus n'est pas très élevée, d'autre part, son infection naturelle, même si elle est fréquente, ne s'accompagne pas d'une longue persistance du virus, de sorte qu'il n'y a jamais qu'un petit nombre d'animaux porteurs de virus.

En effet, dans le même foyer endémique, nous avons capturé huit autres chats : un seul d'entre eux a présenté un névraxe infecté, par une souche murine de faible virulence. Enfin, aucun des cinq chats examinés en dehors de ce foyer ne s'est montré porteur de virus.

II. *Sensibilité du chat au typhus exanthématique.* — Les résultats expérimentaux ont confirmé ces observations, lorsque nous avons recherché la sensibilité du chat aux typhus exanthématiques. Ces expériences, commencées à Athènes, ont été poursuivies à Paris sur des chats élevés en dehors de toute endémie murine. Nous avons pu voir ainsi que si le chat est, dans une certaine mesure, sensible au typhus exanthématique, sa sensibilité est assez atténuée et l'infection qu'il peut contracter remarquable par sa bénignité.

En effet, huit chats inoculés par voie péritonéale avec des souches typhiques de virulence éprouvée (4 fois avec un virus humain et 4 fois avec un virus murin) ont montré une seule fois une réaction fébrile franche (fièvre entre 39°5 et 40°1 pendant 7 jours), 2 fois une réaction fébrile de courte durée (2 et 3 jours de fièvre), 3 fois une réaction inapparente (absence de fièvre, mais cerveau virulent 17, 25 et 29 jours après l'inoculation), 2 fois enfin une absence complète de réaction (cerveau non virulent 17 et 29 jours après l'infection). Il est à signaler, d'autre part, que le chat ayant réagi le plus fortement à l'inoculation intrapéritonéale de typhus (virus murin), sacrifié 16 jours après la défervescence, soit 34 jours après l'inoculation, ne renfermait plus de virus dans son encéphale.

L'infection typique ne paraît donc pas persister, chez le chat, au delà de 30 jours.

L'examen histologique des chats sacrifiés à la suite d'infection, naturelle ou expérimentale, a été pratiqué dans tous les cas. Les lésions constatées ont été très minimes, parfois même elles étaient complètement absentes, alors même que l'encéphale s'était avéré virulent (1 cas). Lorsqu'il y avait des lésions, elles consistaient surtout en une réaction méningée (réaction monocytaire prédominant dans les septums); dans deux cas il y avait en outre une légère infiltration monocytaire de la région sous-corticale; jamais il n'a été constaté de nodules encéphaliques ni de vascularite typique, même avec une souche (notre souche OPX) donnant constamment ces lésions chez le cobaye. Il s'agit donc bien de la réponse minime d'un névraxe réagissant à une infection légère et naturellement bénigne.

III. *Infection du chat par la voie digestive.* — L'infection du chat a manifestement pour origine l'infection murine. *A priori*, le chat peut être infecté soit par les puces du rat, soit par les cadavres de rats qu'il dévore; nous avons pu vérifier expérimentalement ce dernier mode d'infection. Nos premières expériences dans ce sens étaient en cours lorsque nous avons eu connaissance du travail de Ciuca, Balteanu et Constantinesco (1), qui sont arrivés à des conclusions analogues aux nôtres et que par là nous confirmons pleinement.

Trois expériences ont été réalisées, qui ont consisté à nourrir, à une ou plusieurs reprises, de jeunes chats neufs avec des rates et des cerveaux de cobayes de passage. Dans aucun cas les chats n'ont réagi par de la fièvre. Cependant, sacrifiés au bout de 13, 15 et 18 jours, le cerveau des chats s'est montré infectieux deux fois et la rate trois fois, sur 4 chats essayés. Voici l'une des expériences :

Le chat noir n° 13 reçoit à 24 heures d'intervalle pour nourriture deux rates de cobaye de passage (virus murin, rates prélevées depuis 7 et 13 jours, congelées depuis et rates du jour). Aucune réaction. Sacrifié le 15e jour (examen histologique de l'encéphale : légère méningite des septums); on inocule par voie péritonéale les cobayes A. 52 et A. 53 avec l'encéphale et avec la rate les cobayes A. 54 et A. 55. Tous réagissent dans les délais habituels et sont trouvés immuns lors de l'inoculation d'épreuve pratiquée 47 jours plus tard.

Conclusion. — Le chat présente une sensibilité certaine, mais très atténuée aux divers virus typhiques. Inoculé avec ces virus il réagit

(1) Ciuca, Balteanu et Constantinesco. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1934, t. CXVII, p. 511.

d'une manière inégale, mais généralement légère, par une infection de courte durée, souvent inapparente, à la suite de laquelle son encéphale peut rester virulent pendant un délai qui ne paraît pas excéder le 30e jour de l'infection.

Malgré cette sensibilité atténuée, le chat paraît, en raison de ses habitudes domestiques, susceptible de jouer un rôle dans l'étiologie du typhus endémique, soit qu'il serve de véhicule aux puces infectées ramassées sur les rats, soit qu'il s'infecte lui-même, par les puces ou par la voie digestive, ce dernier mode étant expérimentalement démontré et puisse à son tour, pendant un temps limité il est vrai, constituer un réservoir de virus.

La constatation de chats infectés en milieu de typhus endémique et au contact de malades est de nature à renforcer cette hypothèse.

Institut Pasteur et Hôpital Français d'Athènes.

Essai de traitement de la peste bovine,

Par H. JACOTOT et G. LE ROUX.

Indépendamment de la sérothérapie spécifique dont les résultats quoique incomplets et inconstants sont appréciables, les traitements les plus variés ont été tour à tour essayés contre la peste bovine ; certains ont une action favorable sur l'évolution de la maladie mais il n'en est pas un qui, jugulant l'infection, permette de modifier la léthalité dans une mesure intéressante.

Nous exposerons brièvement dans cette note quelques tentatives de cet ordre.

Tous les essais ont été faits sur des sujets atteints de peste bovine expérimentale ; nous nous sommes placés dans des conditions avantageuses en commençant le traitement au début de la maladie et en administrant le produit mis à l'étude par la voie veineuse.

TRAITEMENT PAR INJECTIONS INTRAVEINEUSES D'ALCOOL CAMPHRÉ

C'est LANDAU qui le premier a recommandé d'administrer l'alcool, par voie veineuse, dans certaines maladies infectieuses chez l'homme ; GARCIA et THURSZ ont fait ultérieurement une étude

méthodique du procédé ; Mismaque l'a employé récemment chez les animaux (1).

A l'alcool, excitant général de l'organisme et anti-infectieux nous avons joint le camphre, cardio-tonique et anti-diarrhéique. Nous avons fait usage d'alcool à 33° ; on y ajoutait le camphre extemporanément.

Première expérience. — Deux veaux inoculés de peste sont soumis au traitement à partir du 5e jour, donc au début de la période d'état de la maladie ; on pratique une injection chaque jour, trois jours de suite pour l'un des sujets, cinq jours de suite pour l'autre ; ils reçoivent en tout, l'un et l'autre 150 cm³ d'alcool absolu et 5 g. de camphre.

Ils font une peste expérimentale caractérisée mais sans troubles graves ; ils présentent l'un et l'autre de la diarrhée vers le 10e jour ; le 15e jour ils peuvent être considérés comme guéris.

Deuxième expérience. — On traite six animaux pris au hasard dans un groupe de 10 veaux inoculés ; les injections commencées deux jours après l'inoculation, au début de la réaction thermique, sont répétées le lendemain et le surlendemain. Chaque sujet reçoit en tout 150 cm³ d'alcool absolu et 4 g. de camphre.

Chez deux des malades l'évolution thermique est légèrement et favorablement influencée par le traitement ; chez les autres elle n'est en rien modifiée. Quatre malades présentent de la diarrhée pendant plusieurs jours, chez les deux autres on ne relève qu'un peu de catarrhe intestinal.

Tous les animaux traités guérissent ; l'un des quatre témoins meurt une semaine après l'inoculation.

Les injections d'alcool camphré ont toujours été bien supportées mais, dans les heures suivantes, indépendamment d'un léger degré d'ébriété, on a observé parfois de l'hémoglobinurie.

Traitement par injections intraveineuses de carbone animal

Les injections intraveineuses de carbone animal ont été employées avec succès par le professeur Coghlin dans certains états infectieux chez les animaux ; elles ont été recommandées plus récemment chez l'homme par le professeur Saint-Jacques (2).

Dans les expériences que nous rapporterons ici le carbone animal a été utilisé en suspension à 2 o/o dans l'eau physiologique.

Première expérience. — Le traitement est appliqué à deux veaux qui ont été inoculés de peste bovine deux jours avant ; on injecte, quatre jours de suite, chaque fois 10 cm³ de la suspension à l'un et 20 cm³ à l'autre ; ils reçoivent ainsi respectivement, au total, 0 g. 8 et 1 g. 6 de charbon.

(1) *Thèse*, Paris, 1933.
(2) *Bull. de l'Acad. de Médecine*, 1934, p. 169.

Le premier fait une réaction thermique plutôt modérée et présente de la diarrhée pendant huit jours ; l'autre fait une réaction thermique forte et présente de la diarrhée pendant quatre jours.

Deuxième expérience. — Un traitement semblable en tout point est appliqué à deux veaux dans les mêmes conditions.

L'un fait une peste banale et guérit, l'autre présente une forte réaction thermique avec des signes généraux d'intensité moyenne et, pour peu de temps, de la diarrhée.

Les injections intraveineuses de carbone n'ont provoqué aucun trouble apparent.

TRAITEMENT PAR INJECTIONS INTRAVEINEUSES DE VACCIN

Dans les expériences suivantes nous nous sommes proposé de rechercher s'il serait possible d'atténuer l'intensité des troubles en administrant de façon précoce et par la voie sanguine le vaccin organique aujourd'hui en usage dans l'immunisation du bétail contre la peste.

La même question a retenu déjà l'attention de quelques auteurs : KAIIZAKI, NAKANISHI et OIZUMI notamment sont arrivés à cette conclusion que, lorsque l'animal est en incubation de peste, la vaccination — par voie sous-cutanée — ne peut empêcher l'éclosion de la maladie (1).

Etant intervenus au contraire parmi des animaux en pleine évolution de peste, MISSENARD et SYLBERTAL s'expriment ainsi : « Au total 50 o/o de guérisons ; avant de se prononcer il nous faudrait refaire une autre expérience ; sans nier le pouvoir curatif de ce produit qui doit surtout agir comme stimulant, nous préférons de beaucoup l'action curative de notre sérum » (2).

Dans nos essais le vaccin a été étendu d'une partie et demie d'eau physiologique, au moment de l'injection ; c'est toujours la quantité d'émulsion mère qui sera mentionnée ici.

Première expérience. — On fait usage d'une émulsion vaccinale mixte (ganglions et rate au toluène, qui, à la dose de 5-6 cm^3 met les animaux en état de résister sans troubles à l'inoculation virulente.

Un veau qui a été inoculé de peste 24 heures avant reçoit, par injection dans la jugulaire 10 cm^3 de vaccin ; on renouvelle ensuite le traitement trois fois de suite à un jour d'intervalle. Le sujet reçoit donc au total 40 cm^3 d'émulsion vaccinale soit huit doses préventives.

Il fait une peste mortelle en 19 jours.

(1) *Journal of the Japan. Soc. of veter. Science*, 1926, p. 221.
(2) *Recueil de méd. vét. exot.*, 1934, p. 5.

Deuxième expérience. — On fait usage d'une émulsion ganglionnaire au toluène qui immunise solidement (absence de réaction thermique lors de l'épreuve) à la dose de 2 cm³ 5.

24 heures après l'inoculation virulente d'abord, puis deux jours de suite encore, un veau reçoit 10 cm³ de ce vaccin par voie veineuse; la quantité totale de vaccin administré est de 30 cm³ représentant 12 doses préventives.

L'animal fait une peste ordinaire avec ulcérations buccales, diarrhée de une semaine, altération marquée de l'état général.

Troisième expérience. — On fait usage d'une émulsion ganglionnaire au toluène qui à la dose de 6-8 cm³ donne aux vaccinés une très forte résistance.

On administre simultanément à un veau 2 cm³ de sang virulent par injection hypodermique et 20 cm³ de vaccin par injection intraveineuse. L'injection de vaccin est renouvelée le lendemain et le surlendemain; l'animal a donc reçu en tout huit doses préventives.

La peste bovine évolue de façon banale, réaction thermique forte, diarrhée pendant cinq jours, amaigrissement.

Les injections intraveineuses d'émulsion vaccinale ont été très bien supportées; on a observé plusieurs fois immédiatement après l'injection, de la sialorrhée; ce phénomène paraît liée à la présence de toluène dans le vaccin employé.

Conclusions

Nous avons employé chez des veaux expérimentalement infectés de peste bovine trois produits bien distincts par leur nature, l'alcool agent chimique, le carbone animal qui peut être considéré comme exerçant dans l'organisme une action physico-chimique et enfin l'émulsion organique vaccinante dont on pourrait attendre sinon des effets spécifiques, peut être une influence relevant de la protéinothérapie ou de la zymothérapie.

Les malades ont été traités de façon précoce et par voie veineuse, en raison de la rapidité d'évolution des accidents aigus dont dépend d'ordinaire la gravité de la maladie expérimentale. Les résultats nous conduisent aux conclusions suivantes :

Le vaccin antiseptique est inefficace dans le traitement abortif et dans le traitement curatif de la peste bovine; le carbone animal paraît être à peu près inactif lui aussi; l'alcool camphré exerce une influence favorable mais légère et par suite d'un intérêt pratique réduit sur l'évolution de la maladie.

Institut Pasteur de Nhatrang (Indochine).

La muqueuse des voies digestives en tant qu'antigène vaccinant dans la peste bovine,

Par H. JACOTOT.

La propriété que possèdent certains parenchymes des animaux atteints de peste bovine d'immuniser contre la maladie, après disparition de la virulence, étant liée à la présence dans l'organisme du virus pestique lui-même on pourrait croire que le degré d'activité du vaccin est, au premier chef, fonction de la richesse en virus de la substance organique qui a servi à le préparer : il n'en est rien; l'exemple du sang dont la teneur en unités virulentes n'est que rarement dépassée dans l'organisme et qui malgré cela ne possède aucune aptitude à engendrer l'immunité lorsqu'il a été dépossédé de sa virulence, doit suffire à dissiper toute illusion à ce sujet.

Comme rien ne permet de discerner *a priori* les parenchymes susceptibles d'être mis en œuvre dans la préparation du vaccin antipestique on s'est efforcé de les étudier individuellement à cet égard ; les thyroïdes, les ganglions lymphatiques, le thymus, la rate, le tissu pulmonaire fournissent indiscutablement de bons antigènes, la pulpe splénique étant approximativement deux fois moins active que les ganglions et deux fois plus que le parenchyme pulmonaire.

La muqueuse qui tapisse le tube digestif a été considérée jusqu'à présent comme dénuée de tout pouvoir vaccinant (1). D'expériences faites il y a un certain nombre d'années nous avions personnellement conclu dans ce sens.

Il nous a paru intéressant de reprendre la question sur une nouvelle hypothèse; voici l'exposé des expériences qui ont été effectuées.

PREMIÈRE PARTIE

Etude de l'épithélium nécrosé.

Encore qu'elles ne soient pas univoques, les altérations de la muqueuse des voies digestives sont caractéristiques de l'infection par le virus pestique ; elles traduisent tous les degrés de l'inflam-

(1) Cf. notamment : 1° KAZIKAKI, NAKANISHI et OIZUMI. Etudes expérimentales sur l'inoculation préventive contre la peste bovine. *Journ. of the Japan. Soc. of veter. Science,* 1926, p. 221.

2° MISSENARD et SYLBERTAL. Quelques observations sur la peste bovine au Soudan. *Recueil de Médecine vétérinaire exotique,* 1934, p. 5.

mation jusqu'au stade de l'ulcération ; dans l'ulcère pestique typique l'épithélium nécrosé tapisse le chorion sous-jacent mis à vif ; on observe tantôt des lésions bien délimitées, de contours divers souvent irréguliers, tantôt de larges zones de desquamation. Chez les bœufs et les buffles d'Indochine c'est dans la bouche, dans la caillette et dans le cæcum que l'on trouve ordinairement les lésions les plus graves.

Nous nous sommes demandé si, en partant de la substance épithéliale nécrosée il ne serait pas possible de préparer un antigène vaccinant.

Première expérience. — Le 13 mars 1933, un bœuf qui a contracté la peste par contamination naturelle présente des lésions gingivales multiples, au niveau desquelles l'épithélium régulièrement nécrosé va se détacher. On prélève à la curette 2 g. de ce magma épithélial, on broie avec du sable et on prépare l'émulsion suivante :

Epithélium nécrosé.	2 g.
Eau.	16 cm³
Glycérine	2 g.
Formol	6 o/oo

La préparation est conservée à la température ordinaire (30°).

Dix jours après on injecte la totalité de l'émulsion, donc 2 g. de tissu motifié, au veau 736.

Enfin 15 jours plus tard on éprouve l'animal par inoculation de sang virulent (2 cm³). Il ne présente aucun signe de peste ; seule la courbe thermique dessine de légères ondulations.

Deuxième expérience. — Le 21 mars 1933, un buffle qui a reçu précédemment une injection de virus pestique présente des symptômes graves de peste bovine ; on observe sur la muqueuse de la lèvre inférieure des lésions confluentes.

On racle l'épithélium nécrosé, le lave à l'eau physiologique pour le débarrasser du sang et de la salive qui le souillent, on broie avec du sable et l'on prépare l'émulsion suivante :

Epithélium nécrosé.	1 g.
Eau.	4 cm³
Glycérine	4 cm³
Formol	7 o/oo

On place le mélange à la température de 30°.

Quinze jours après on injecte la totalité de l'émulsion, soit 1 g. de substance épithéliale, au veau 777.

Enfin 12 jours plus tard on inocule à l'animal 2 cm³ de sang virulent. Il ne présente aucun trouble d'aucune sorte.

Il n'est pas douteux que dans ces expériences une masse relativement faible de substance épithéliale a engendré chez les sujets une très forte résistance au virus pestique.

Il était indiqué, dans ces conditions, de reprendre l'étude des émulsions préparées à partir de lambeaux de muqueuses prélevés en dehors des lésions ulcéro-nécrotiques.

DEUXIÈME PARTIE

Etude de la muqueuse seulement enflammée.

a) *Emploi de la muqueuse buccale.* — On choisit six veaux qui ont été inoculés de peste bovine 6 jours plus tôt; sur chacun d'eux on excise au bistouri la partie superficielle de la muqueuse des gencives et du palais; il est à noter qu'en aucun point la muqueuse buccale n'est violemment enflammée. Les lambeaux de tissu sont finement découpés et broyés au mortier avec du sable stérile et un peu d'eau.

Le pulpage terminé on prépare une émulsion au 1/5e ainsi composée.

Pulpe	1
Glycérine	0,55
Eau physiologique	3,25
Toluène	6 o/o

Après un séjour de trois semaines à la température de 30° dans l'obscurité, cette émulsion est injectée à une série de 8 veaux, en autant de piqûres qu'il est nécessaire pour que la résorption se fasse simultanément chez tous.

Enfin on éprouve trois semaines plus tard, chaque animal recevant sous la peau 2 cm³ de sang virulant. Les résultats de l'inoculation d'épreuve sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Numéros des sujets	Quantités de vaccin	Suites de l'inoculation virulente d'épreuve
3.686	5 cm³	Réaction thermique d'intensité moyenne.
3.687	»	Courbe thermique onduleuse sans plus.
3.688	10 cm³	Réaction thermique d'intensité moyenne.
3.689	»	Réaction thermique assez forte.
3 690	15 cm³	Réaction thermique assez forte.
3.691	»	Rien.
3.692	20 cm³	Réaction thermique écourtée.
3.693	»	Clocher thermique les 3e et 4e jour.

Ainsi, en dehors de la fièvre, on n'a relevé aucun trouble à la suite de l'inoculation de sang virulent, même chez les sujets qui n'avaient reçu que 5 cm³ d'émulsion; la réaction thermique elle-même s'est montrée très atténuée chez les animaux qui avaient reçu 20 cm³; l'un de ceux qui avaient reçu 15 cm³ est resté complètement indemne.

b) *Emploi de la muqueuse gastro-intestinale.* — On prélève sur huit veaux sacrifiés 6 jours après l'inoculation virulente des fragments

de muqueuse, dans la caillette, le duodénum, le cæcum et là où cette muqueuse est fortement enflammée. On prépare l'émulsion de la même façon que dans l'expérience précédente.

Trois semaines après on injecte des quantités progressivement croissantes de cette émulsion à huit veaux; et pour terminer, trois semaines plus tard, on éprouve par injection de 2 cm³ de sang virulent. Voici les résultats enregistrés.

Numéros des sujets	Quantités de vaccin	Suites de l'inoculation virulente d'épreuve
3.812	5 cm³	Réaction thermique forte. Diarrhée pendant plus de 10 jours, par moments sanglants. État général très altéré.
13	»	Réaction thermique d'intensité moyenne. Diarrhée pendant 48 heures.
14	10 cm³	Réaction thermique forte avec reprise. Diarrhée pendant 48 heures.
15	»	Réaction thermique assez forte. Diarrhée pendant 48 heures.
16	20 cm³	Réaction thermique brève. Diarrhée pendant 5 jours.
17	»	Réaction thermique forte avec reprise. Diarrhée pendant 5 jours.
18	35 cm³	Rien.
19	»	Rien.

Ici donc la pulpe obtenue par broyage de la muqueuse gastro-intestinale s'est révélée sans action jusqu'à la dose de 5 g.; à la dose de 7 g., elle a vacciné de façon parfaite les deux veaux qui l'ont reçue.

Conclusions

La muqueuse des voies digestives peut être ajoutée à la liste des parenchymes qui possèdent la propriété de vacciner contre la peste bovine lorsqu'on y a tué le virus par un procédé convenable.

Il est probable — le petit nombre de nos expériences ne permet pas de conclure sur ce point avec certitude — que l'activité de l'épithélium nécrosé dépasse de beaucoup celle de la muqueuse là où elle est simplement enflammée, c'est-à-dire en dehors des lésions ulcéro-nécrotiques.

L'activité de l'épithélium nécrosé paraît être supérieure à celle de la pulpe splénique.

Il est possible que l'aptitude à vacciner — toute considération sur la nature intime de son support mise à part — soit un attribut de l'épithélium lui-même; on s'expliquerait alors que la muqueuse excisée en totalité, et dont le revêtement épithélial n'est qu'une faible partie, possède un pouvoir vaccinant peu élevé.

Nous rappellerons que l'antigène vaccinant que nous connaissons seulement par sa propriété d'immuniser sans infecter, est intimement lié à la cellule ou, plus exactement, à certaines cellules; il faut donc, dans les expériences comme celles que nous avons rapportées ici, pulper minutieusement la substance de la muqueuse et ne pas se contenter d'employer le produit de lavage de cette muqueuse simplement hachée ou même grossièrement broyée au LATAPIE.

Institut Pasteur de Nhatrang (Indochine).

Essais de traitement comparatif de la piroplasmose vraie des bovidés par le trypanbleu et la trypaflavine (gonacrine),

Par C. CERNAIANU et I. RADEF.

Dans un travail antérieur, l'un de nous, en collaboration avec GLUHOVSCHI (1), a montré que la trypaflavine injectée dans la veine à la dose de 1 gr. dans 50 cm³ d'eau distillée, constitue la médication spécifique de la piroplasmose vraie du cheval due à *Piroplasma caballi*. En effet, ce médicament employé de cette manière-ci sur 147 chevaux atteints de cette piroplasmose, a apporté la guérison clinique complète de tous les cas.

Nous disions alors que la trypaflavine coupe en 24-36 heures l'accès fébrile et l'accès parasitaire et que l'augmentation brusque de la température, qui suit d'habitude l'injection des doses élevées de trypanbleu, manque ou est peu brusque après l'injection de trypaflavine, qui posséderait aussi une influence beaucoup moins nocive sur le système réticulo-endothélial que le trypanbleu. A cause de cela, la trypaflavine est mieux tolérée par les chevaux atteints de piroplasmose vraie.

Pendant l'été et l'automne de 1934 nous avons été appelés à intervenir dans trois foyers graves de piroplasmose vraie des bovidés à *Piroplasma bigeminum*, situés dans la région marécageuse du Danube, près de Macin (Dobroudja), et nous avons décidé de faire en même temps des essais de traitement comparatif avec le trypanbleu et la trypaflavine.

Jusqu'au moment de notre intervention, la marche de la maladie a été la suivante :

(1) C. CERNAIANU und N. GLUHOVSCHI. *Zeitschr. f. Infekt.-Krankl. der Haustiere*, 1934, Bd. XLVII, Heft 1/2, p. 59.

1° Commune de Carcaliu : 56 bovidés malades, dont 46 morts et 10 guérisons spontanées, c'est-à-dire une mortalité de 82,3 o/o.

2° Commune de Trajan : 14 bovidés malades dont 12 morts et 2 guéris, une mortalité donc de 85,7 o/o.

3° Commune de Macin : 6 morts sur 6 bovidés malades, mortalité de 100 o/o.

En totalisant ces chiffres, on voit que la mortalité moyenne par piroplasmose vraie des bovidés de cette région a été de 84,2 o o.

Essai de traitement avec le trypanbleu. — Les recherches expérimentales publiées en 1927 par Donatien et Lestoquard (1) et effectuées sur des veaux, ont montré que pour le traitement des piroplasmoses vraies des bovidés, les grandes doses de trypanbleu, en détruisant d'un coup les piroplasmes, mettent immédiatement en liberté une grande quantité de toxine qui produit des grands désordres dans l'organisme malade et cause même la mort. Ces auteurs ont montré qu'une dose de o gr. 20 de trypanbleu en une injection intraveineuse suffit pour le traitement de la piroplasmose vraie des bovidés.

Un de nous (2) a rapporté ici-même, les bons résultats obtenus dans la piroplasmose vraie du cheval en Bessarabie par l'utilisation d'une petite dose de trypanbleu.

Pour nos essais effectués dans les foyers qui nous occupent, nous avons utilisé des doses un peu plus élevées : o gr. 30 de trypanbleu par animal, c'est-à-dire 30 cm³ d'une solution centésimale dans de l'eau distillée.

Pour mieux faire ressortir l'action de cette dose de trypanbleu sur les bovidés adultes atteints de piroplasmose à *Piroplasma bigeminum* dans nos foyers, nous allons exposer succinctement l'évolution de quelques cas :

I. — 28 août 1934. Vache 4 ans, état d'entretien assez bon, les symptômes graves remontant, selon les dires du propriétaire, à deux jours. L'animal présente une tristesse accentuée, poils hérissés, pouls et respiration très accélérés, muqueuses sous-ictériques. La défécation est normale mais l'urine brune. T. = 41°2. Présence de *Piroplasma bigeminum* dans le sang.

Traitement : o g. 30 trypanbleu dans la veine (30 cm³ d'une solution centésimale).

29 août 1934. Etat général beaucoup amélioré, urine claire, appétit presque revenu. T. = 39°8.

30 août 1934. Guérison clinique complète. T. = 38°8.

II. — 29 août 1934. Bœuf 7 ans, état d'entretien médiocre. Malade depuis trois jours. Respiration et pouls accélérés. Tristesse prononcée,

(1) Donatien et Lestoquard. *Bull. Soc. Path. Ex.*, 1927, t. XX, n° 1, p. 64.
(2) C. Cernatianu. *Bull. Soc. Pathol. Ex.*, 1932, t. XXV, n° 1, p. 18.

grande soif, poils hérissés, muqueuses ictériques, diarrhée, urine brune. T. = 41°2. Nombreux *piroplasma bigeminum* dans le sang.

Traitement : 0 g. 30 trypanobleu.

30 août 1934. État général amélioré, appétit présent, la soif persiste. T. = 40°.

31 août 1934. Apparence normale, guérison clinique complète. T. = 38°7.

III. — 28 août 1934. Vache 4 ans, état d'entretien moyen, malade depuis trois jours. Urine très foncée. Constipation, rumination et appétit suspendus, les yeux rétractés, poils hérissés. T. = 41°4. *Piroplasma bigeminum* dans le sang.

Traitement : 0 g. 30 trypanbleu.

29 août 1934. Amélioration évidente, appétit et rumination réapparus. T. = 40°1.

30 août 1934. T. = 38°8. Guérison clinique complète.

IV. — 29 août 1934. Vache 4 ans, malade depuis quatre jours. Urine brune foncée, poils hérissés, muqueuses très pâles, respiration et pouls très accélérés, excréments noirâtres. *Piroplasma bigeminum* dans le sang. T. = 41°2.

Traitement : 0 g. 30 trypanbleu.

30 août 1934. L'animal est plus gai, les muqueuses moins pâles. T. = 39°4. Excréments normaux, l'appétit revenu.

31 août 1934. T. = 38°8, guérison clinique complète.

V. — 13 septembre 1934. Vache 4 ans, état d'entretien très bon, symptômes graves depuis un jour. Excréments durs, mélangés avec des stries sanguines, muqueuses sous-ictériques, urine jaune foncé. T. = 41°. *Piroplasma bigeminum* dans le sang.

Traitement 0 g. 30 trypanobleu.

14 septembre 1934. Pouls et respiration normaux, urine claire, appétit revenu. T. = 39°.

15 septembre 1934. T. = 38°7. Guérison clinique complète.

VI. — 14 septembre 1934. Vache 7 ans, triste, poils hérissés, appétit et rumination suspendues, diarrhée, urine foncée. T. = 39°8. Nombreux *Piroplasma bigeminum* dans le sang.

Traitement : 0 g. 30 trypanbleu.

15 septembre 1934. Appétit revenu, rumination normale, urine claire. T. = 38°5. Etat général très amélioré.

16 septembre 1934. T. = 38°6. Guérison clinique complète.

Dans le tableau ci-contre on voit le nombre des bovidés traités avec cette petite dose de trypanbleu, le jour de l'intervention, et les résultats obtenus :

Nous avons donc traité avec une petite dose de trypanbleu 21 bovidés avec deux décès seulement, c'est-à-dire avec une mortalité parmi les traités de 9,5 o/o et parmi les non-traités de 84,2 o/o. Les deux cas de mort survenus après le traitement sont dus aux complications, le traitement étant appliqué trop tard.

En effet une vache, traitée après quatre jours de maladie, avec

abattement très prononcé, dyspnée, etc., hémoglobinurie couleur rouge foncé, est atteinte d'une entéro-côlite avec excréments muco-membraneux mélangés de sang. L'animal succombe 4 heures après le traitement et l'autopsie montre une entéro-côlite ulcéreuse et hémorragique.

Trypanbleu

Symptômes de piroplasmose depuis	Bovidés traités				Guéris				Morts			
	Bœufs	Vaches	Bovidés jeunes	Total	Bœufs	Vaches	Bovidés jeunes	Total	Bœufs	Vaches	Bovidés jeunes	Total
1 jour	—	4	—	4	—	4	—	4	—	—	—	—
2 jours	—	1	2	3	—	1	2	3	—	—	—	—
3 jours	1	5	2	8	1	4	2	7	—	1	—	1
4 jours	1	2	—	3	1	1	—	2	—	1	—	1
5 jours	—	1	—	1	—	1	—	1	—	—	—	—
10 jours	1	1	—	2	1	1	—	2	—	—	—	—
Total	3	14	4	21	3	12	4	19	—	2	—	2

Le deuxième cas est presqu'identique.

Il est à noter que, chez les bovidés et surtout chez les vaches laitières, la piroplasmose se complique régulièrement de manifestations graves du tube digestif, résultant d'infections surajoutées conduisant souvent à la mort si les animaux ne sont pas traités à temps. Vraisemblablement ce fait doit être mis sur le compte de la conformation spéciale de l'appareil digestif des bovidés qui expose l'animal aux complications d'entérite grave et hémorragique. Ce fait ne se rencontre pas dans la piroplasmose du cheval, et, pour cette raison, toutes les médications spécifiques contre la piroplasmose vraie donnent de meilleurs résultats chez le cheval que chez le bœuf.

Essais de traitement avec la trypaflavine. — En même temps nous avons employé aussi le traitement de la piroplasmose vraie du bœuf par la trypaflavine.

La trypaflavine (Bayer) ou gonacrine (Specia) a été employée avec succès dans le traitement de la piroplasmose vraie des bovidés par Farber (1) en Palestine (3 cas), Velu, Zottner et Ipousteguy (2) au Maroc (1 cas) et Sergent, Donatien, Parrot et Lestoquard (3)

(1) Farber. *J. Zschr. f. Infektionskrkh. d. Haust.*, 1931, Bd. XXXVIII, p. 329.
(2) Velu, Zottner et Ipousteguy. *Bull. Soc. Path. ex.*, 1933, t. XXVI, p. 67.
(3) Sergent, Donatien, Parrot et Lestoquard. *Bull. Soc. Path. ex.*, 1933, t. XXVI, p. 600.

en Algérie (2 cas) mais, comme on le voit, tous ces auteurs ont eu à traiter un trop petit nombre de cas.

Voici l'histoire de quelques cas traités dans les mêmes foyers, choisis parmi les 34 soumis à ce traitement :

I. — 1er septembre 1934. Génisse 2 ans, présente des symptômes graves depuis trois jours. T. = 41°8, abattement prononcé, poils hérissés, pouls et respiration accélérés, urine brune foncée, muqueuses ictériques, etc. *Piroplasma bigeminum* dans le sang.

Traitement : 1 g. trypaflavine dans 50 cm³ d'eau distillée dans la veine.

2 septembre 1934. L'animal est plus gai, pouls et respiration revenus presque à la normale, l'appétit conservé, urine jaune-vert. T. = 40°8.

3 septembre 1934. Aspect normal. T. = 39°1.

4 septembre 1934. Guérison clinique complète. T. = 38°6.

II. — 4 septembre 1934. Vache 5 ans, symptômes graves depuis un jour. Abattement très prononcé, respiration et pouls très accélérés, appétit et rumination suspendus. Excréments normaux, urine claire. T. = 42°7. L'examen du sang montre de nombreux *Piroplasma bigeminum*.

Traitement : 1 g. trypaflavine dans 50 cm³ d'eau distillée.

5 septembre 1934. Amélioration évidente, mais l'animal paraît fatigué. L'appétit est en partie revenu. Respiration et pouls moins accélérés. Urine claire. Excréments mous. T. = 41°5.

6 septembre 1934. Aspect normal, appétit complètement revenu, urine claire et excréments normaux. T. = 38°5. Guérison complète.

III. — 4 septembre 1934. Génisse 1 an. Symptômes graves depuis un jour. Abattement profond, poils hérissés, appétit et rumination suspendus. Excréments durs, urine claire. T. = 42°2. *Piroplasma bigeminum* dans le sang.

Traitement : 1 g. trypaflavine dans 50 cm³ d'eau distillée.

5 septembre 1934. Amélioration appréciable. T. = 40°6. Rumination et appétit présents. Urine jaune-vert et claire.

6 septembre 1934. T. = 39°. Guérison clinique complète.

IV. — 4 septembre 1934. Vache 5 ans, symptômes très graves depuis un jour, reste couchée. T. = 42°. Pas d'appétit et pas de rumination.

L'animal élimine rarement des crotins très durs. Urine fortement hémoglobinurique. *Piroplasma bigeminum* dans le sang.

Traitement : 1 g. trypaflavine dans 20 cm³ d'eau distillée, dans la veine.

5 septembre 1934. Etat général un peu amélioré. T. = 41°4. Puisque l'animal a dû être injecté dans la veine en décubitus, une petite quantité de solution de trypaflavine a passé à côté de la veine, causant un œdème qui a aujourd'hui le volume d'un œuf d'oie.

6 septembre 1934. Etat général très amélioré. T. = 39°5. Urine jaune-vert mais claire. Les excréments toujours durs. On administre un purgatif.

7 septembre 1934. L'animal a l'aspect normal, mais paraît fatigué. Appétit normal, urine jaune. T. = 38°4.

8 septembre 1934. Guérison complète. T. = 38°4.

V. — 5 septembre 1934. Vache 4 ans, symptômes graves depuis 2 jours.

Tristesse prononcée, respiration haletante, pouls très accéléré et faible. Appétit et rumination absents. Hémoglobinurie très intense.

T. = 43°. Excréments normaux. *Piroplasma bigeminum* dans le sang.

6 septembre 1934. Etat général bien amélioré. Urine jaune-vert, excréments moitié durs, moitié moux. T. = 39°2.

7 septembre 1934. T. = 38°6. Guérison clinique complète.

VI. — 7 septembre 1934. Bœuf 5 ans, symptômes graves depuis deux jours.

Abattement prononcé, hémoglobinurie, état subictérique, diarrhée, poils hérissés. T. = 41°8. Examen du sang positif pour *Piroplasma bigeminum*.

Traitement : 1 g. trypaflavine dans 20 cm³ d'eau distillée au 20 cm³ d'une solution de 5 o/o.

8 septembre 1934. Amélioration très appréciable. Urine jaune clair, constipation. T. = 40°.

9 septembre 1934. T. = 38°7. Guérison clinique complète et déjà reprise de service.

Dans le tableau qui suit on peut voir, par catégories, le nombre des bovidés traités avec la trypaflavine et les résultats obtenus :

Trypaflavine

Symptômes de piroplasmose depuis	Bovidés traités				Guéris				Morts			
	Bœufs	Vaches	Bovidés jeunes	Total	Bœufs	Vaches	Bovidés jeunes	Total	Bœuf	Vaches	Bovidés jeunes	Total
1 jour	4	2	1	7	4	2	1	7	—	—	—	—
2 jours. . . .	5	7	3	15	5	7	3	15	—	—	—	—
3 jours. . . .	2	3	1	6	2	2	1	5	—	1	—	1
4 jours. . . .	2	4	—	6	2	3	—	5	—	1	—	1
Total . . .	13	16	5	34	13	14	5	32	—	2	—	2

Nous avons donc traité avec la trypaflavine 34 bovidés atteints de piroplasmose à *Piroplasma bigeminum* et nous avons eu à enregistrer seulement deux cas de mort, toujours sur des vaches. L'une est morte 12 heures après l'injection de trypaflavine. C'était une vache atteinte depuis trois jours par une forme très grave, avec 42°2, constipation rebelle et hémoglobinurie très accentuée. L'autopsie montra le contenu du feuillet de la dureté de la pierre. L'autre vache, quoiqu'elle ait reçu une nouvelle dose de trypaflavine 48 heures après la première, est morte après 5 jours en hypo-

thermie. Nous devons noter qu'elle a été présentée au traitement après 4 jours de maladie. L'autopsie n'a pu être faite, mais très vraisemblablement la mort a été causée par une complication digestive, car, dès l'application de la première injection de trypaflavine, elle présentait une diarrhée sanguinolente.

Si, par excès, on mettait ces deux cas au passif de la méthode, la mortalité survenant après le traitement de la piroplasmose vraie des bovidés par la trypaflavine serait de 5,8 o/o, la mortalité avant le traitement étant, nous l'avons dit plus haut, de 84,2 o/o.

Si nous examinons attentivement l'évolution de la température des animaux au moment de l'intervention et si nous faisons une comparaison entre l'action du trypan bleu à petite dose et celle de la trypaflavine dans la piroplasmose vraie des bovidés, nous sommes amenés à constater que leur action est très puissante et presque de même degré. Les courbes thermiques des animaux traités avec les deux substances sont presqu'identiques, l'accès fébrile et parasitaire étant coupé en 24-48 heures.

En effet le trypanbleu, avec la petite dose employée par nous, guérit sûrement cette forme de piroplasmose, s'il est employé dès le début, ou tout au moins 1-2 jours après l'apparition des symptômes. Une fois l'hémoglobinurie prononcée et les complications digestives sérieuses installées, le succès n'est pas toujours certain.

Nous avons été obligés de traiter avec la trypaflavine des cas très graves et même désespérés, et nous avons la conviction que la trypaflavine est plus active que le trypanbleu et guérit sûrement tous les cas si l'on intervient dans les trois premiers jours après l'apparition des symptômes. Mais nous croyons que la trypaflavine doit être utilisée dans tous les cas, si graves, si anciens et si désespérés soient-ils, car, très souvent, les résultats obtenus sont satisfaisants, comme nous avons eu maintes occasions de le constater.

Mais on ne doit pas négliger de traiter en même temps, avec toute l'attention due, toutes les complications observées et surtout celles de l'appareil digestif.

La trypaflavine présente encore l'avantage, très bien relevé par VELU, ZOTTNER et IPOUSTEGUY, d'être très active aussi dans la babesiellose bovine, maladie très fréquente aussi en Roumanie (*Babesiella bovis* BABES), et qui, on le sait bien, n'est pas du tout influencée par le trypanbleu.

Nous sommes donc pleinement d'accord avec VELU et ses collaborateurs pour recommander l'emploi de la trypaflavine (1) dans

(1) La trypaflavine et le trypanbleu ont été obligeamment mis à notre disposition par la Maison BAYER.

tous les cas de piroplasmoses vraies et de babésiellose et bon nombre de collègues roumains sont complètement convaincus du bien fondé de ce conseil.

Laboratoire de Bactériologie Vétérinaire à Chisinau.

Diagnostic du paludisme par mesure de l'instabilité du sérum dans l'eau distillée,

Par V. Chorine et D. Kœchlin.

Un de nous, en collaboration avec R. Prudhomme, a montré que tous les sérums paludéens dilués dans l'eau distillée à 1/10^{e} y floculent plus ou moins, au contraire des sérums normaux et de la plupart des sérums pathologiques. Cependant quelques rares sérums syphilitiques ou tuberculeux, positifs à la réaction de Henry, réagissent dans l'eau distillée comme les sérums palustres (1). Nos expériences avec Gillier nous ont conduits à admettre que, dans la réaction de Henry, la mélanine ne sert que d'indicateur intensifiant la floculation et rendant celle-ci manifeste pour la lecture à l'œil nu dans le cas où elle est discrète (2). A cette opinion se sont ralliés Greig, Hendry et Van Rooyen (3). La mesure de la floculation au pathomètre rend inutile l'emploi de cet indicateur, dont la préparation est loin d'être facile.

A l'heure actuelle, tout le monde admet le rôle joué par les euglobulines dans cette réaction. Mais rien ne nous permet d'accepter, jusqu'à preuve expérimentale, l'hypothèse de Wiseman (4) et de Greig avec ses collaborateurs, reprise dernièrement par Trensz (5), que seules les euglobulines des sérums de paludéens possèdent une affinité spécifique pour les mélanines. L'expérience nous prouve, au contraire, qu'un sérum enrichi en euglobulines de n'importe qu'elle provenance devient positif à la mélanine (2). Avec des doses faibles et convenablement choisies d'euglobulines normales, on obtient sans difficulté un sérum qui ne flocule pas apparemment à 1 pour 5 dans l'eau distillée, dilution employée dans la réaction de Henry, mais qui, néanmoins, présente une floculation intense avec la mélanine. L'instabilité d'un tel sérum dans l'eau distillée, comme celle de certains sérums paludéens, ne se manifeste avec évidence que pour les dilutions plus faibles, à 1 pour 10 par exemple. De même en ajoutant des euglobulines palustres ou normales en quantité plus considérable, on obtient à coup sûr un

sérum instable dans l'eau distillée et qui présentera une surfloculance aussi forte que celle de nombreux sérums paludéens. Les différences observées ne dépendent que des doses utilisées. Pour cette raison, il nous semble étrange que les euglobulines de paludéens ajoutées à un sérum puissent le rendre positif à la mélanine sans le rendre en même temps instable vis-à-vis de l'eau distillée.

Si le sérum paludéen possédait réellement une affinité pour la mélanine, celle-ci devrait se manifester dans les solutions isotoniques soit par déviation du complément, soit par précipitation, soit par floculation, etc... Or, il n'en est rien. La floculation à la mélanine ne se montre que dans des solutions salines assez faibles pour que s'y produise la précipitation des euglobulinès.

Il semble dès lors plus logique de simplifier la réaction en abandonnant la mélanine et en mesurant la floculation dans l'eau distillée, à l'aide du photomètre de V. B. Y. Pour étudier comparativement les résultats de la floculation en eau distillée pure ou additionnée de mélanine formolée, nous avons examiné, en collaboration avec PRUDHOMME, 224 sérums pathologiques normaux (6). Les résultats obtenus ont été concordants pour ces deux réactions et, depuis une année, on a abandonné la technique à la mélanine à la consultation du Professeur MARCHOUX à l'Institut Pasteur, pour les malades coloniaux. Nous avons exposé en détail la technique de la réaction, insistant tout particulièrement sur la nécessité de prélever le sang à jeun et de pratiquer la réaction dans les premières 24 heures qui suivent la prise de sang (7). Le sang doit être conservé à la glacière et le sérum ne doit être séparé du caillot qu'au moment de la réaction.

Les chiffres inférieurs à 10 indiquent une réaction négative, de 10 à 20 douteuse, et supérieurs à 20, positive.

Ici nous rapportons les résultats d'examens de 123 malades venus à la consultation.

On sait qu'en général les paludéens guérissent assez rapidement quand ils se trouvent à l'abri de toute réinfection. Les porteurs de *Plasmodium præcox* se débarrassent de ce parasite en 6 mois, rarement plus. Pour le *Pl. vivax*, on admet une période qui peut aller jusqu'à deux ans et rarement plus. Quant au *Pl. malariæ*, il peut persister très longtemps en l'absence de traitement.

Pour savoir combien de temps la réaction pouvait rester positive, nous avons réparti nos malades en quatre groupes :

1° Ceux qui ont quitté les pays palustres depuis moins de 6 mois ;

2° Ceux qui se trouvent à l'abri de toute infection depuis plus de 6 mois et moins de 12 ;

3° Les paludéens qui sont en France depuis 1 an à 2 ans ;

4° Les anciens paludéens dont la résidence en France remonte à plus de 2 ans.

I. — Parmi les 39 malades du premier groupe, 19 ont donné une réaction négative. Aucun de ces 19 malades n'a présenté de parasites dans le sang. Aucun n'est revenu à la consultation en puissance de rechute. 17 se sont montrés positifs et 3 autres douteux. Six positifs et un douteux étaient porteurs de parasites.

Trois malades porteurs de *Pl. præcox* ont donné respectivement des réactions de 30, 23 et 10. Ce dernier, porteur seulement de gamètes, s'est révélé négatif à la mélano-réaction.

Trois porteurs de *Pl. vivax* avaient des réactions respectivement de 115, 31 et 35. Le malade à la réaction de 35, traité à la quinacrine, a vu sa réaction devenir négative et égale à 4, 49 jours après le début du traitement.

Un malade porteur de *Pl. malariæ* a présenté une réaction de 44.

Deux autres malades ont fait des rechutes :

« A..., rentré d'A. E. F. depuis trois mois, vient à la consultation le « 31 octobre 1934. La réaction dans l'eau distillée donne 17, la recherche « des hématozoaires dans le sang est négative. Le malade revient deux « semaines plus tard avec du *Pl. præcox*. La réaction à ce moment est « de 24.

« M. M..., revenu de Tunisie depuis quatre mois, vient nous consulter « le 9 janvier 1935 et se plaint de crises fébriles qui surviennent de temps « à autre. Le malade prend irrégulièrement des doses faibles de quinine. « La rate est grosse, débordant de 4 travers de doigt les fausses côtes. La « réaction dans l'eau distillée est égale à 33. On prescrit d'abandonner la « quinine. Six semaines plus tard, le 23 février, il revient en accès avec « de nombreux *Pl. vivax*. Le malade est traité par la quinacrine et « 37 jours après le début du traitement, la réaction négative est devenue « égale à 2 et la rate n'est plus percutable. »

Ainsi, parmi 20 malades revenu des pays palustres, à réaction positive ou douteuse, 9 étaient porteurs de parasites. La réaction dans l'eau distillée de 10 et au-dessus fera soupçonner le paludisme. Au-dessous de 10, elle indique que les malades sont libérés de toute infection.

II. Parmi les 20 malades qui ont quitté les pays palustres depuis 6 mois et moins de 12, nous avons constaté deux réactions positives : une de 34 et l'autre de 44. Ces deux malades étaient porteurs de *Pl. vivax*. Un d'eux traité à la quinacrine est revenu 54 jours après le début du traitement avec une réaction négative égale à 2.

Cinq autres malades ont présenté une réaction douteuse et 13 une réaction négative. L'examen du sang de ces malades s'est montré constamment négatif. Aucun d'eux n'est revenu à la consultation en puissance de rechute.

III. Un seul malade a présenté une réaction positive parmi les 13 venus à la consultation, après un séjour en France de un à deux ans. Aucun n'a présenté de parasites, ni de rechute.

IV. Parmi les 50 malades en France depuis plus de deux ans, il y avait 32 anciens paludéens de l'armée d'Orient. Aucun d'eux n'a présenté de symptômes cliniques de paludisme; chez tous, la réaction était inférieure à 10.

Dix-huit autres anciens paludéens venant de colonies nous ont donné 15 réactions négatives et 3 douteuses. La recherche d'hématozoaires s'est révélée négative, chez tous. Parmi les 3 malades à réaction douteuse, 2 sont des tuberculeux.

Les malades de cette catégorie nous fournissent 3 réactions douteuses sur 50, c'est-à-dire 6 o/o, chiffre qui s'approche de celui de 5,8 o/o que nous avons obtenu dans les réactions de HENRY (8). Nous verrons plus tard comment il convient d'interpréter ces résultats.

Conclusions. — La réaction dans l'eau distillée montre :

1° Que les chiffres inférieurs à 10 indiquent l'absence du paludisme aigu ou chronique; supérieurs à 10 et inférieurs à 20, une infection douteuse; supérieurs à 20, une probabilité plus grande d'infection palustre.

2° Que la réaction devient négative chez les sujets traités 30-50 jours après le début d'un traitement correct; elle peut être utilisée pour vérifier l'action thérapeutique du médicament.

3° Parmi nos malades venant de pays palustres depuis moins de 6 mois, 50 o/o environ présentent une réaction positive ou douteuse et doivent être considérés comme paludéens; à l'abri de la réinfection, le nombre de celles-ci décroît rapidement pour tomber environ à 5 o/o au bout de 2 ans.

4° Les chiffres rapportés ici sont analogues à ceux que nous avons trouvés antérieurement par l'emploi de la mélano-floculation. Il est évident que les résultats obtenus en mesurant la floculation dans l'eau distillée pure ou additionnée de diverses substances indicatrices, ne peuvent être qu'identiques dans toutes les réactions dérivant de la mélano-floculation découverte par HENRY.

BIBLIOGRAPHIE

(1) V. CHORINE et R. PRUDHOMME. — *C. R. Soc. de Biol.*, 1934, CXV, p. 290.

(2) V. CHORINE et R. GILLIER. — *Ann. Inst. Past.*, 1934, LII, p. 1419; V. CHORINE. — *C. R. de Biol.*, 1935, CXVIII, p. 335.

(3) Greig, Hendry et van Rooyen. — *The Journ. of Trop. Med. and Hyg.*, 1934, XXXVII, p. 289.
(4) H. Wiseman. — *The Lancet*, 1934, II, p. 543.
(5) F. Trensz. — *C. R. Soc. de Biol.*, 1935, CXVIII, p. 1076.
(6) V. Chorine, R. Prudhomme et D. Kœchlid. — *C. R. Soc. de Biol.*, 1934, CXVI, p. 1255.
(7) V. Chorine. — *Rivista di Malariologia*, 1934, n° 6.
(8) V. Chorine et M. Rodieux. — *Bull. de la Soc. de Path. Exot.*, 1933, XXVI, p. 1249.

Service de M. le Professeur Marchoux.

Valeur de la réaction au Sulfarsénol (Caminopetros) pour le diagnostic de la leishmaniose interne,

Par P. Giraud et Ciaudo.

Récemment, dans une communication à la Société de Biologie (1934, n° 9, p. 910, t. CXV), M. Caminopetros a décrit une réaction qu'il donne comme spécifique de la leishmaniose interne et qu'il considère comme plus simple et plus facile que les autres réactions utilisées jusqu'à ce jour.

Il suffirait, en effet, d'ajouter du sérum à éprouver goutte à goutte dans 2 cm³ de solution de sulfarsénol à 2 o o dans l'eau distillée. Les sérums de sujets sains ou atteints d'affection autre que la leishmaniose ne donneraient aucun trouble ou un trouble léger disparaissant ensuite lorsque l'on continue à ajouter du sérum vers la 3ᵉ ou la 5ᵉ goutte.

Les sérums leishmaniens au contraire donneraient des troubles débutant dès la première goutte et allant au moins jusqu'à la 7ᵉ et parfois jusqu'à la 20ᵉ goutte pour s'éclaircir ensuite pour des doses supérieures de sérum.

Un trouble persistant au delà de la 7ᵉ goutte serait donc caractéristique des sérums leishmaniens.

Nous avons voulu vérifier la spécificité et la fidélité de cette réaction et voici les résultats que nous avons obtenus :

Sur 100 sérums de malades atteints d'affections les plus diverses, certains apyrétiques, d'autres en pleine évolution fébrile, quelques-uns porteurs de splénomégalies de natures variées, nous avons noté : 12 fois absence totale de trouble, 84 fois un trouble très léger disparaissant à la 2ᵉ ou 3ᵉ goutte, 4 fois un trouble net disparaissant à la 4ᵉ ou 5ᵉ goutte. Les malades de cette dernière catégorie étaient tous atteints d'affections fébriles.

Aucun sérum n'a donné de trouble persistant au delà de la 5e goutte.

Nous avons ensuite éprouvé des sérums humains ou canins et voici les résultats obtenus :

Sept chiens atteints de leishmaniose naturelle ou expérimentale et dont le sérum donnait les réactions au formol et à l'uréastibamine positives ont donné, avec la réaction au sulfarsénol, un trouble allant pour quatre d'entre eux de la 4e à la 6e goutte, pour deux jusqu'à la 7e goutte, pour 1 seul jusqu'à la 10e goutte, jamais au delà.

Pour trois d'entre eux, la réaction éprouvée en série donna à des examens successifs des résultats très variables n'accusant plus de trouble ou un éclaircissement à la 2e goutte après avoir été subpositive à la 5e ou 6e goutte à un examen antérieur et sans que rien dans l'évolution clinique ou parasitologique ait semblé justifier ces variations.

Dans le kala azar humain nous avons enregistré les faits suivants :

OBSERVATION I. — Cas récent non traité (obligeamment communiqué par les docteurs RANQUE et SÉNEZ) :

La ponction de la rate révélait la présence de leishmania en assez grand nombre.

La formol-réaction était douteuse : gélification en 1 h. 30, opacification légère en 24 heures.

L'uréastibamine-réaction était positive au sérum pur et en dilution au 1/100e, négative au 1/1000e : résultat douteux aussi.

La réaction au sulfarsénol donnait un trouble pour les 3 premières gouttes disparaissant à la 4e : réaction non spécifique.

OBSERVATION II. — Cas amélioré déjà par un premier traitement à l'uréastibamine.

La formol-réaction était positive : gélification et opacification en 20 minutes.

L'uréastibamine-réaction était aussi positive en dilution au 1/1000e : réaction spécifique.

La réaction au sulfarsénol donnait un trouble pour les 2 premières gouttes disparaissant à la 3e goutte : réaction non spécifique.

OBSERVATION III. — Cas traité depuis trois mois et pratiquement guéri.

La formol-réaction était négative : légère gélification, pas d'opacification.

La réaction à l'uréastibamine, positive au 1/100e était négative au 1/1000e : réaction douteuse.

La réaction au sulfarsénol donnait un trouble pour les 3 premières gouttes disparaissant à la 4e goutte : réaction non spécifique.

OBSERVATION IV. — Cas grave non traité, présence de leishmania en très grand nombre dans les frottis de moelle osseuse (tibia).

Formol-réaction positive : opacification et gélification en 8 minutes.

Uréastibamine réaction positive : anneau très net sur sérum pur, trouble net en dilution au 1/1000e.

Réaction au sulfarsénol négative : trouble disparaissant à la 5e goutte.

La réaction a donc une certaine valeur spécifique puisque jusqu'à présent nous ne l'avons jamais trouvée positive en dehors de la leishmaniose.

Par contre, elle est très peu sensible, beaucoup moins que les autres réactions proposées jusqu'à ce jour. Notre observation IV en particulier, qui concernait un enfant atteint de leishmaniose grave et non traitée et chez lequel la réaction fut négative alors que le formol et l'uréastibamine-réaction étaient fortement positives, illustre bien ce peu de sensibilité de cette nouvelle épreuve.

Cette technique ne nous paraît donc pas à retenir pour le diagnostic de la leishmaniose interne.

Mémoires

Un cas de kala-azar de l'adulte stibio-résistance, splénectomie, guérison,

Par R. MARTIN, V. CHORINE et G. ROUESSÉ.

Nous rapportons une observation de kala-azar chez l'adulte qui nous a paru intéressante à divers points de vue.

Elle montre tout d'abord que, dans certaines formes graves de cette maladie avec stibio-résistance absolue, la splénectomie même faite à une période très avancée peut avoir la plus heureuse influence sur l'évolution de l'infection et amener une guérison rapide.

Elle montre enfin que la ponction de la rate dans les formes fébriles avec grande anémie n'est pas toujours aussi inoffensive que l'on a bien voulu le dire. Nous vous proposons aussi de discuter ici les indications de la ponction splénique qui nous paraît un complément d'examen superflu dans les formes où la clinique et les examens hémato-humoraux sont tous concordants et plaident en faveur du kala-azar.

OBSERVATION 274/8. — Alexandre P..., né le 24 août 1912, de nationalité Russe, entré à l'hôpital Pasteur le 30 mars 1934 (1) pour Kala-azar.

Dans les *antécédents*, on ne note rien de particulier. Il fut toujours bien portant, mise à part une appendicite opérée à chaud en 1914 et une fièvre typhoïde en 1921.

Ayant quitté la Russie en 1921, après un séjour de trois ans en Italie, il se fixa en France sur la Côte d'Azur en 1924, et, depuis cette époque, exerça sa profession d'employé de bureau, soit à Cannes, soit à Nice, soit à Monte-Carlo jusqu'en octobre 1933 où il vint habiter Paris.

Le début, difficile à préciser, semble remonter à septembre 1933. Il séjournait alors à Nice et eut à cette époque, pendant une huitaine de jours, une poussée thermique à 38°-39° accompagnée de grande fatigue, de vagues douleurs gastro-intestinales, et d'un profond dégoût pour tous les aliments. Après huit jours, il put reprendre son travail, mais depuis cette date il se sentit toujours fatigué. Arrivé à Paris au début d'octobre 1933, il put pourtant exercer son métier. Le soir, il se sentait très abattu et présentait fréquemment de petits frissons.

L'asthénie allant croissante, le 25 décembre il arrête son travail et

(1) Nous tenons à remercier le Professeur MARCHOUX qui vit ce malade à sa consultation, posa le diagnostic de kala-azar et voulut bien nous le confier.

s'alite. La température est alors à 39°. Elle devait rester en plateau à 39° pendant 20 jours. Le médecin appelé pense à une paratyphoïde et prescrit un traitement anti-infectieux banal. Vers la fin de février, il peut reprendre son travail. Pendant tout le mois de mars, ce n'est qu'à force de volonté qu'il continue son travail. Il avait perdu complètement l'appétit, le sommeil avait disparu, il maigrissait d'une façon notable, devenait de plus en plus pâle et, chaque soir, avait des frissons suivis de transpirations abondantes.

C'est alors qu'il fût adressé le 27 mars au laboratoire du professeur Marchoux avec le diagnostic de paludisme. L'absence d'hématozoaires dans le sang, la constatation d'une forte anémie et d'une grosse rate fit porter par M. Marchoux le diagnostic de kala-azar.

Hospitalisé dans notre service le jour même, on est tout d'abord frappé par sa *pâleur*, imposant le diagnostic d'anémie grave. Les muqueuses et en particulier les conjonctives sont pâles, exangues. Cette anémie manifeste s'accompagne d'un état général relativement satisfaisant. Peu d'amaigrissement, pas d'œdème aux points déclives et aux extrémités.

Il se plaint uniquement de fatigue générale. Il ressent bien une pesanteur dans l'hypocondre gauche, mais n'a pas de douleur à proprement parler. Mise à part une forte anorexie, il n'a pas de troubles gastro-intestinaux et n'a jamais eu d'hémorragies, sauf quelques gouttes de sang, à la fin de la défécation, en rapport avec des hémorroïdes.

L'abdomen, légèrement proéminent, est souple. La palpation permet de sentir *une rate* énorme, complètement indolore, descendant plus bas que l'ombilic. Sa surface est lisse, régulière, de consistance ferme.

Le foie déborde légèrement les fausses-côtes de deux travers de doigts.

Les ganglions de l'aine et de l'aisselle ne dépassent pas le volume d'un petit pois.

La température est décousue, avec des crochets à 39° lorsque celle-ci est prise après un frisson. Deux ou trois fois par 24 heures en effet, il ressent de petits frissons, durant 10 minutes environ, suivis d'une transpiration abondante.

Le pouls bat à 90. Les bruits du cœur sont bien frappés. La tension artérielle est à 11-7.

L'examen du sang allait confirmer le diagnostic d'anémie, comme le montre la formule suivante :

Globules rouges : 2.990.000, pas d'hématies nucléées, pas de poïkilocytose ni d'anisocytose.

Globules blancs : 3.200 dont :

Moyens mononucléaires	33 o/o
Grands mononucléaires	6 »
Lymphocytes	28 »
Polynucléaires	33 »

Hémoglobine : 65.

Temps de saignement : 3 minutes.

Temps de coagulation : 12 minutes.

Rétraction du caillot : normal.

Il s'agissait donc d'une anémie aplastique avec leucopénie et mononucléose, formule typique au cours du kala-azar.

L'étude du syndrome humoral allait montrer une inversion du rapport sérine-globuline avec diminution des protides et augmentation des globulines.

Sérine	25 o/oo
Globuline	62 »

La réaction de GATÉ ou formol-leucogel-réaction, fut également fortement positive.

La recherche des parasites dans le sang périphérique après centrifugation, ainsi que l'ensemencement du sang sur milieu N. N. N., restèrent, par contre, négatifs.

Devant la netteté du syndrome hématologique et humoral, nous n'avons pas fait de ponction de la rate et d'emblée nous avons commencé le traitement par les sels d'antimoine.

Ce cas de kala-azar a évolué en trois phases bien distinctes :

— une première phase d'amélioration, grâce au traitement par le néostibosan ;

— une deuxième phase de reprise de la maladie, malgré la continuation du traitement, aboutissant à un état des plus graves, presque désespéré ;

— une troisième phase de guérison, à la suite d'une splénectomie.

Première phase d'amélioration du 4 avril au 23 mai. — Mis au traitement par le néostibosan à raison d'une injection tous les deux jours, le malade, du 4 avril au 28 avril, reçut 13 injections. Après une injection de 0 g. 10 on porta la dose à 0,20 puis à 0,30 et enfin à 0,40 par injection. Il devait recevoir en tout, ainsi, 4 g. 60.

Durant cette période, la température tomba, en 8 à 10 jours, avec pourtant de petits crochets le soir atteignant près de 40° le 16 avril. Vers la fin de cette première période, la température oscille entre 36°8 et 37°8.

Après 6 jours de repos, nous substituons le stibyal au néostibosan et l'amélioration semble, tout d'abord, se maintenir. Les injections de 0 cg. 02, puis de 0,04, 0,06 et enfin de 0,08 sont bien supportées et la courbe se régularise de plus en plus. L'état général se remonte progressivement, l'appétit est meilleur et les forces reviennent. La rate pourtant reste aussi volumineuse et l'anémie, malgré un traitement par la méthode de WHIPPLE (foie de veau en ingestion, hépatrol buvable et injectable) et par les extraits de moelle osseuse, persiste et va plutôt même en augmentant (voir tableau).

Deuxième phase de reprise malgré le traitement (23 mai au 13 juin). — Le 24 mai, malgré les injections de stibyal, la température remonte à 39° et les jours suivants dépasse 38°. Le malade fut alors remis au néostibosan sans plus de succès.

Rapidement, l'état général s'aggrave, des œdèmes apparaissent à la fois aux malléoles et aux lombes. Le malade très dyspnéique s'alimente avec grand'peine. L'anémie devient inquiétante, les globules rouges tombent le premier jour à 1.400.000. Devant ce tableau alarmant, nous pratiquons aussitôt une transfusion. Elle fut bien supportée et le lendemain les globules rouges remontaient à 2.200.000, pour retomber à 2.000.000 le 6 juin.

L'état général devenant de plus en plus inquiétant nous décidons, devant cette stibio-résistance absolue (1), de faire pratiquer une splénec-

(1) N'ayant pu nous procurer de l'ultra-stibiamine, comme venaient de le conseiller MM. d'ELSNITZ et CARCOPINI. *Société Médicale des Hôpitaux*, 27 oct. 1933, p. 11719, nous n'avons pu essayer ce produit.

tomie. Avant de faire cette intervention, le 9 juin, pour étayer notre diagnostic, nous pratiquons une *ponction de la rate*.

Cette ponction, faite sans aspiration, avec une aiguille en acier fine, après fixation de la rate par la main, ramène de la pulpe splénique contenant de nombreuses leishmanies. Une heure après cette ponction, notre malade est pris de douleurs abdominales violentes avec état syncopal, disparition du pouls et légère contraction abdominale dans l'hypocondre gauche. Ce tableau alarmant dû, comme nous avons pu le constater à l'intervention, à une hémorragie, cède rapidement et, après quelques heures, le pouls redevient meilleur, la douleur s'atténue et la contraction disparaît.

Le 10 juin, cet homme est transporté à Bichat, dans le service du Professeur Mocquot, qui voulut bien se charger de cette intervention et que nous tenons à remercier tout particulièrement.

Une transfusion du sang de 350 g. est faite la veille de l'intervention et l'opération a lieu le 13 juin sous anesthésie régionale complétée par quelques bouffées de mélange de Schleich. Le Professeur Mocquot nous a communiqué le compte rendu suivant : « Incision oblique de l'hypo-« condre et du flanc gauche avec débordement sur la paroi thoracique « dans le 8e espace intercostal. Exploration : la rate paraît libre d'adhé-« rence, un peu de sang et un volumineux caillot est épanché dans le « péritoine. On commence à sortir le pôle inférieur de cette énorme rate. « On ne peut l'extérioriser complètement parce qu'une forte adhérence « la maintient en arrière au voisinage de l'angle splénique du côlon. On « sectionne alors le pédicule entre des pinces de bas en haut et cette « manœuvre permet de dégager progressivement la rate qu'on extériorise « complètement avant d'achever la section du pédicule par celle des vais-« seaux courts. Le sang qui reste dans la loge splénique est épongé. « Suture de la paroi en 3 plans sans drainage. La rate énorme pèse, avec « le sang qui s'en est écoulé, 2.090 g. ».

Troisième phase de guérison, secondaire à l'intervention. — Le malade a bien supporté l'opération ; il n'a pas eu de choc.

Les jours suivants, une parotidite gauche fort douloureuse se déclare. La température monte à 40°, puis, après quelques jours, la guérison survient sans suppuration.

Le 26 juin, ce malade peut quitter l'hôpital Bichat et revient à l'hôpital Pasteur (1) dans un état très satisfaisant.

Les globules rouges sont remontés à 2.230.000 et le malade, qui depuis longtemps avait perdu l'appétit, s'alimente avec plaisir.

Remis le 3 juillet au néostibosan, la température bientôt devient normale et l'état général se remonte rapidement. Il peut sortir le 1er septembre ayant repris 10 kg. Ses globules rouges étaient remontés alors à 3.400.000. La leucopénie avait disparu (voir tableau), mais la mononucléose persistait ainsi que l'inversion sérine globulaire.

Nous avons revu ce malade, depuis le 6 novembre 1934, à l'occasion d'un ictère bénin. Son état général était très satisfaisant. Il avait pu travailler sans fatigue. Ses globules rouges étaient à 3.860.000. Il persistait encore un peu de mononucléose. La réaction de Gaté était négative mais l'inversion sérine globuline restait marquée.

(1) Notre service étant alors fermé, nous tenons à remercier le docteur Darre qui l'admit dans son service et qui a bien voulu le suivre pendant quelques semaines.

Dates	Hémoglobine	G. R.	G. B.	Poly	Lympho	M. Mono	G. Mono	Serine	Globuline	Réac. Gaté
31 Mars	63	2.990.000	3.200	33	28	33	6	25 o/oo	62 o/o	+
10 Avril	60	2.090.000	3.100							
15 —	65	3.000.000	3.300							
25 —	60	2.920.000	4.000	40	34	21	6			
5 Mai	65	2.780.000	4.000	22	40	34	4			
15 —	60	2.600.000	3.800							
24 —	60	2.440.000	4.000	35	32	21	12			
1er Juin	50	1.400.000	3.000							
2 —	55	2.200.000	3.200	31	40	24	5			
6 —	55	2.000.000	3.400							
10 —	45	1.080.000	3.200	32	38	22	8			
26 —	65	2.230.000	6.400	64	10	11	15	33 o/oo	51 o/oo	
11 Juillet	70	3.250.000	9.600	57	14	17	12			
26 —	65	3.240.000	12.000	32	26	30	12			
30 Août	70	3.400.000	11.000	50	20	26	4			
6 Nov.	75	3.880.000	12.800	52	16	24	8	25 o,oo	67 o/oo	—

En résumé : Il s'agit d'un adulte de 21 ans qui contracta le kala-azar dans la région de Nice. Après une longue phase de latence, ce cas prit une allure particulièrement sévère et, devant la gravité du cas et une stibio-résistance absolue, nous avons décidé de pratiquer, en désespoir de cause, une splénectomie qui amena une amélioration rapide et, jointe au traitement médical, bientôt la guérison.

Dans cette observation, divers faits méritent de retenir l'attention.

Nous n'insisterons par sur l'âge du malade. Les publications de ces dernières années ont bien montré que, si le kala-azar reste plus fréquent chez l'enfant, il n'est nullement exceptionnel chez l'adulte.

Le début de la maladie, particulièrement insidieux, vient pleinement confirmer ce qu'écrivaient récemment MM. René BÉNARD, POUMAILLOUX et BRINCOURT (1) qui insistaient sur la longue latence possible du kala-azar qui paraît s'accentuer avec l'âge. Notre malade, six mois et demi après ses premiers accès fébriles, n'avait pas abandonné ses occupations et menait une vie relativement active.

Malgré l'insidiosité du début, ce cas devait revêtir une malignité toute particulière puisqu'en moins de trois mois l'anémie passait de 3.000.000 de globules rouges à 1.080.000 globules rouges, et cela malgré un traitement par le néostibosan, puis par le stibyal bientôt abandonné pour reprendre le néostibosan. Notre traitement fut pourtant intensif, et la stibio-résistance ne peut être mise en cause ici sur l'emploi initial de doses insuffisantes puisque cet homme ne

(1) René BÉNARD, POUMAILLOUX et BRINCOURT. Un cas parisien de kala-azar traité par l'uréastibamine. *Société Médicale des Hôpitaux*, séance du 15 février 1935, n° 6, p. 262.

reçut pas moins, avant son intervention, de 6 g. 10 de néostibosan et de 0 gr. 84 de stibyal.

Devant cette stibio-résistance absolue et n'ayant pu nous procurer rapidement de l'uréastibamine, nous avons eu recours à la splénectomie.

Ce n'est pas sans appréhension que nous avons décidé cette intervention qui, théoriquement, n'est pas justifiée puisqu'elle ne soustrait qu'un seul des multiples foyers parasitaires et qui, pratiquement est loin de donner toujours des succès.

Si de Souza ainsi qu'Abrami Grégoire et Robert Wallich ont eu des résultats heureux, Burnet et Masselot, Olmer, Lemierre, Léon Kindberg et Etienne Bernard n'ont eu que des insuccès à déplorer. C'est donc la main forcée par la gravité du cas que nous nous sommes décidés à faire cette intervention. Cette opération faite dans de mauvaises conditions, à la phase toute terminale de l'infection, alors que le malade avait une anémie à 1.080.000 globules rouges, fut fort bien supportée et suivie d'une guérison rapide. L'on peut se demander si l'acte chirurgical à lui seul, détermina la guérison. Les adversaires de la splénectomie pourraient certes dire que cette intervention, compliquée les jours suivants d'une parotidite avec forte température, n'a agi que par le choc et la fièvre qu'elle a déterminés. Il est, en effet, bien connu, comme le rappelait encore récemment Guiraud (1), que l'état de stibio-résistance peut être vaincu par la pyrétothérapie, ou par une maladie infectieuse intercurrente hyperthermique.

Dans notre cas, la stibio-résistance semble bien, en effet, avoir cédé à la suite de l'ablation de la rate et les injections de néostibosan faites après l'intervention ont indiscutablement contribué puissamment à amener la guérison.

Nous croyons pourtant que cet homme a tiré le plus grand profit de la splénectomie, et nous n'en voulons pour preuve que l'augmentation des globules rouges qui sont passés de 1.080.000 le 10 juin, trois jours avant l'intervention, à 2.230.000 le 26 juin, et cela en l'absence de tout traitement spécifique, le néostibosan n'ayant été repris que le 3 juillet.

L'ablation de la rate, repaire principal des leishmanies, a donc indiscutablement ici amené la guérison qui paraissait bien compromise avant l'intervention. Dans le cas d'une stibio-résistance absolue, lorsque la gravité du cas ne permet pas d'attendre, nous croyons donc qu'on est pleinement autorisé à pratiquer une splénectomie qui, dans notre cas, a été couronnée de succès.

(1) Guiraud. Kala-azar. Stibio-résistance. Guérison après deux ans et demi de traitement. *Soc. Méd. des hôpitaux*, 1935, p. 41.

A propos de cette observation, nous voudrions également insister sur les dangers de la ponction splénique et sur l'utilité qu'elle comporte.

La ponction de la rate, même si l'on se conforme à la technique préconisée par NICOLLE, n'est pas sans inconvénient, et D'ELSNITZ (1) écrit qu'à certaines périodes évolutives la rate leishmanienne est très friable et qu'il ne croit pas que cette intervention soit dépourvue de tout risque. GUIRAUD (2), dans un cas très grave de kala-azar, préféra avoir recours à la trépanation du tibia pour étayer son diagnostic plutôt que de pratiquer la piqûre de la rate. « C'est en effet, écrit-il, en cas de syndrome hémorragique et dans les formes aiguës, que l'on peut observer le plus souvent l'hémorragie péritonéale mortelle, toujours possible après la ponction de la rate ».

L'accident que nous avons eu, malgré les précautions prises, ne fut pas sans nous inquiéter. Les douleurs violentes ressenties par le malade, l'état de choc avec tendance à la syncope, la disparition du pouls, le refroidissement des extrémités furent autant de symptômes qui nous permirent de diagnostiquer une hémorragie. L'intervention permit de confirmer ce diagnostic en montrant dans le péritoine un volumineux caillot de la taille d'un gros poing.

Dans les *formes graves avec forte anémie*, on ne saurait donc être trop prudent, les accidents restant toujours possibles.

L'on peut se demander s'il est utile de pratiquer systématiquement cette ponction de la rate. L'aspect clinique, tout au moins dans les cas typiques, est très particulier et les examens hématologiques et biologiques, lorsqu'ils sont tous concordants, peuvent, à notre sens, dispenser de la recherche du parasite dans les organes hématopoïétiques.

L'examen hématologique montrant une anémie hypoplastique avec leucopénie et mononucléose est un premier élément précieux.

La formol-leucogel-réaction, la réaction de CHOPRA et GUPTA avec l'uréastibamine, ainsi que les modifications du syndrome humoral, inversion du rapport sérine-globuline, sans être absolument spécifiques, ont pourtant une grande valeur diagnostique. Aussi, lorsque la clinique et tous ces examens sont concordants, ils forment un faisceau de faits qui, à notre avis, permettent d'affirmer le diagnostic et dispensent de la ponction de la rate.

Dans les cas moins typiques où les résultats sont contradictoires, avant d'avoir recours à cette intervention on devra tâcher de

(1) D'ELSNITZ. *Le kala azar méditerranéen*. Masson et Cie, éditeurs, 1933.
(2) GUIRAUD. Kala-azar très grave rapidement guéri par l'uréastibamine. *Société médicale des Hôpitaux*, 11 janvier 1935, p. 39.

mettre en évidence le parasite dans le sang citraté centrifugé et par l'ensemencement de celui-ci sur milieu N. N. N. Ce n'est que lorsque ces examens seront restés négatifs qu'on devra pratiquer la ponction de la rate. C'est dire que, dans les centres possédant un laboratoire moderne, on pourra bien souvent l'éviter, car les formes typiques de kala-azar sont de beaucoup les plus fréquentes. La ponction sera réservée aux formes atypiques à réactions hémato-humorales peu nettes, où l'examen du sang et son ensemencement n'auront pas permis de porter un diagnostic. Lorsqu'on la pratiquera, alors il faudra se rappeler qu'elle peut toujours être suivie d'accidents hémorragiques sérieux, surtout dans les formes graves fébriles avec grande anémie.

Conclusions. — 1° Dans les *formes graves* de kala-azar avec stibio-résistance absolue, la splénectomie peut avoir une influence très heureuse sur l'évolution de la maladie.

2° La ponction de la rate, qui chez notre malade a déterminé une grande hémorragie, ne doit pas être faite, à notre avis, systématiquement chez tous les malades atteints de kala-azar. Lorsque le tableau clinique de la maladie est net et lorsque les examens hémato-humoraux plaident tous en faveur de cette maladie on peut très bien se dispenser de ce complément d'examen et d'emblée instituer le traitement médical.

Contribution à l'étude de l'essai biologique de la tryparsamide,

Par L. Launoy et Mlle M. Prieur.

Préparée en 1919 par Jacobs et Heidelberger (1), puis étudiée au laboratoire par Brown et Miss L. Pearce (2), la Tryparsamide est le sel de sodium de l'acide *n*-phényl-glycinamide-para-arsinique dont la formule de structure est :

En dépit de son indice thérapeutique relativement bas (voyez le dernier paragraphe de notre mémoire), ce corps s'est montré actif,

(1) Jacobs et M. Heidelberger. *The J. of exp. Med.*, 1919, vol. XXX, p. 411.
(2) H. Brown et L. Pearce. *The J. of exp. Med.*, 1919, vol. XXX, p. 417.

particulièrement dans les infections des lapins à *Trypanosoma Gambiense* et *Trypanosoma Brucei*, mais moins actif contre *Trypanosoma Rhodesiense*. La première expérimentation de la Tryparsamide en Afrique, contre la maladie du sommeil, fut effectuée par Miss PEARCE, en 1920, au Congo belge. Depuis cette époque, on s'est également servi, en Amérique, de la Tryparsamide dans le traitement de la neuro-syphilis.

Bien que cette substance soit parfaitement cristallisée et présente des constantes physiques et chimiques, on lui applique un contrôle biologique. Ce contrôle biologique a été publié dans le *New and Nonofficial Remedies*. Cet ouvrage est édité sous la responsabilité du « Council on Pharmacy and Chemistry of the American medical Association » (Chicago).

Il paraît tous les ans une nouvelle édition de cet ouvrage. Le contrôle de la Tryparsamide est un contrôle de toxicité. On le pratique de la manière suivante : 5 lapins, bien nourris, adultes, mâles, sont injectés à la dose de 0 g. 75 par kilo et par la voie veineuse, avec une solution de Tryparsamide à 10 0/0. Trois animaux sur cinq doivent survivre, sans sérieuse intoxication. Le temps d'observation n'est pas spécifié, il est ordinairement de sept jours. Ce contrôle a été accepté par tous les fabricants qui possèdent une licence de fabrication de l'Institut Rockefeller, aux Etats-Unis, en Grande-Bretagne, en France, en Italie, au Canada.

En 1933, R. POTTIER et F. VAN DEN BRANDEN (1) ont publié un intéressant mémoire dans lequel ces auteurs apportent leurs résultats, concernant un certain nombre de Tryparsamides commerciales « (Tryparsamide POULENC, Paris ; Tryparsamide POWERS, de Philadelphie ; Tryponarsyl MEURICE, de Bruxelles) ». Rappelant que, pour l'Institut Rockefeller, la dose léthale était de 0 g. 90 et de 0 g. 85 pour L. LAUNOY et A. ENGLER, ils observent que ces doses, d'après leurs observations, sont trop faibles (2). Avec les différentes Tryparsamides étudiées par eux, les animaux supporteraient facilement 1 g 25 par kilo. Une véritable toxicité ne s'observerait qu'aux doses de 1 g. 75 et même 2 g. par kilo. Enfin, une mortalité de 100 0/0 ne serait atteinte qu'à la dose de 2 g. 50 0/0. L'essai américain, donc celui du *New and Nonofficial Remedies*, leur paraît insuffisant. Ils proposent de remplacer la dose de 0 g. 75 par celle de 1 g. et même par celle de 1 g. 25, la dose injectée étant dissoute dans dix fois son poids d'eau.

(1) *Ann. Soc. belge de Méd. trop.*, vol. XIII, n° 2, p. 187.

(2) En réalité, la mortalité obtenue par BROWN et L. PEARCE sur des lapins injectés par voie veineuse est la suivante : après 1 g. par kilo, trois lapins meurent sur six ; après 0 g. 90 quatre meurent sur douze injectés et après 0 g. 75 un seul meurt sur dix (*loc. cit.*, p. 421).

Quelques mois plus tard (1), les mêmes auteurs précisent leur contrôle. Ils choisissent entre les deux doses qu'ils avaient antérieurement présentées et se rallient cette fois à la dose de 1 g. par kilo. C'est donc, pour les auteurs belges, avec la dose de 1 g. par kilo que l'on fera l'essai, chez le lapin et par voie veineuse, de la toxicité d'une Tryparsamide, dissoute dans dix fois son poids d'eau. Ajoutons que le *New and Nonofficial Remedies* de 1934, n'a pas cru devoir changer sa manière de faire et conserve toujours la dose de 0 g. 75 par kilo.

Dès que nous avons eu connaissance du premier travail de Pottier et Van den Branden, nous avons institué des expériences de longue durée sur la toxicité de la Tryparsamide. Elles nous permettent l'apport de documents statistiques, susceptibles d'autoriser une conclusion basée sur de nombreux arguments.

Nos recherches de contrôle poursuivies de septembre 1933 à mars 1935 ont été faites, pour la grande majorité, sur des Tryparsamides d'origine française, sur quelques Tryparsamides d'origine belge et quelques Tryparsamides d'origine américaine.

A la base des recherches biologiques entreprises sur des corps aussi bien définis que la Tryparsamide, il faut, cela va de soi, placer l'analyse chimique. En ce cas, on ne peut concevoir un examen biologique, non précédé de l'analyse chimique du produit à l'étude. Pour la Tryparsamide, le corps examiné doit contenir 24,6 à 25 o/o d'arsenic, il ne doit pas perdre plus de 0,5 à 0,6 o/o d'eau après chauffage, pendant quatre heures dans une étuve à air chauffée entre 95°-98°, cette dernière température n'étant pas atteinte. L'acide anilarsinique ne peut s'y trouver qu'à l'état de traces impondérables (c'est-à-dire nulles ou inférieures à 0 g. 01-0 g. 02 o/o). *Nous insistons beaucoup sur la teneur en eau.* Nous avons un jour trouvé un échantillon d'une Tryparsamide étrangère, qui contenait 10 o/o d'eau, un tel échantillon n'a pas été retenu par nous, bien entendu. Le produit n'est pas hygroscopique, néanmoins les prises d'essais devront être faites rapidement. L'examen biologique ne devra porter que sur des échantillons non exposés à l'air, maintenus convenablement isolés de l'atmosphère extérieure, depuis leur départ de l'usine de fabrication, jusqu'au laboratoire de contrôle biologique. Ce laboratoire procédera lui-même à l'essai relatif à l'humidité de l'échantillon, si possible au dosage de l'As et à l'épreuve de l'acide anilarsinique.

Les résultats qui suivent concernent des Tryparsamides françaises, reçues par nous dans les conditions que nous venons d'exposer. Elles répondaient aux exigences chimiques et de plus à un cer-

(1) *Ann. Soc. belge de Méd. trop.*, vol. XIII, nº 4, p. 405.

tain nombre d'essais sur lesquels nous n'avons pas à insister. Ces Tryparsamides furent toutes ultérieurement utilisées en clinique, sans donner lieu à aucun accident. Dans ces conditions, nous n'avons pas cru nécessaire la présentation du détail des expériences. Les chiffres ci-dessous sont donc des résultats globaux. Néanmoins, nous aurions dû peut-être sérier les résultats selon les saisons pendant lesquelles les expériences ont été conduites. Nous pensons faire ultérieurement cette discrimination, mais seulement sur quelques produits convenablement choisis, dans le but de prélever et stocker un produit étalon auquel seront comparés régulièrement tous les autres.

A. Recherche de la toxicité de la Tryparsamide pour le lapin. — (Résultats globaux des expériences effectuées de 1933 à 1935).

a) *Résultats après la dose de 0 gr. 75 par kilo* et par voie veineuse injection lente (162 lapins injectés).

Survivants après	7 jours.	122
»	» 10 jours.	113
»	» 20 jours.	96
»	» 30 jours.	90

Le taux de survie est donc, après	7 jours de . .	75,3 o/o
»	» 10 jours de . .	69,7 o/o
»	» 20 jours de . .	59,2 o/o
»	» 30 jours de . .	55,4 o/o

Nous confirmons ici, pour la dose de 0 g. 75 o o et pour un examen de 30 jours, le même taux de survie (50 à 60 o/o), qui avait été indiqué antérieurement par L. LAUNOY et A. ENGLER.

b) *Résultats avec la dose de 1 gr. par kilo (308 lapins injectés).*

Survivants après	7 jours.	175
»	» 10 jours.	152
»	» 20 jours.	128
»	» 30 jours.	121

Le taux de survie est donc, après	7 jours	56,8 o/o
»	» 10 jours	49,3 o/o
»	» 20 jours	41,5 o/o
»	» 30 jours	39,2 o/o

Ainsi, il est donc prouvé que la dose de 0 g. 90 et *à fortiori*

celle de 0 g. 85 ne tuent pas 100 0/0 des lapins injectés. Van den Branden et Pottier ont donc raison. Nous croyons pour notre part, en ce qui concerne les essais antérieurs de L. Launoy et A. Engler, que la différence des résultats provient de plusieurs sources : sensibilité saisonnière, recherches de toxicité faites sur un trop petit nombre d'animaux ; amélioration certaine des produits. La dose de 1 g. par kilo elle-même n'est pas la dose 100 0/0 toxique, comme il ressort du tableau ci-dessus.

Ainsi que l'ont fait les auteurs belges, nous avons également injecté des lapins avec des doses supérieures : 1 g. 25, 1 g. 50 par kilo. Dans le premier cas, sur 16 animaux injectés, nous avions au bout de 10 jours 4 survies ; dans le second cas, sur 18 animaux injectés, de 1 g. 50 par kilo, nous avions 4 survies. De tels résultats empêchent nettement l'adoption de l'une ou l'autre de ces doses, comme « dose standard » possible.

Les Tryparsamides examinées dans les expériences ci-dessus sont des Tryparsamides d'origine française. Avec la dose de 1 g. nous avons étudié trois Tryparsamides d'origine belge, dont l'analyse chimique nous montrait une teneur en arsenic conforme aux exigences des « New and Nonofficial Remedies », mais leur teneur en eau était un peu forte (1 g. 18 0 0 — 2 g. 1 0,0). Sur 17 lapins injectés avec ces Tryparsamides, 7 étaient encore vivants le 10e jour et 5 le 30e jour après l'injection. Des résultats analogues et non meilleurs, ont été obtenus avec des Tryparsamides d'origine américaine. En raison du petit nombre de fabrications belges et américaines examinées, nous n'attachons à ces derniers examens qu'un intérêt documentaire. Toutefois, leurs résultats s'ajoutent à ceux précédemment obtenus avec les produits d'origine française, pour nous permettre de dire que la dose de 1 g. par kilo est supportée par les lapins et pour une observation de 7 jours, entre 50 et 60 0/0 des cas. Puisque nous qualifions de *dose supportée* celle qui ne provoque la mort que dans 50 à 60 0/0 des cas, *après une observation de 30 jours*, la dose de 1 g. ne correspond donc pas à notre définition. Au contraire, celle-ci s'applique à la dose de 0 g. 75 par kilo.

La critique des résultats précédents montre que les animaux ayant supporté pendant 20 jours une dose de Tryparsamide donnée, ne succombent habituellent pas ultérieurement. En effet, la différence entre le pourcentage de survie pour une durée d'examen de 20 jours et le pourcentage de survie pour une durée d'examen de 30 jours est dans les deux cas (injection de 0 g. 75 ou injection de 1 g. par kilo) de 2,3 0/0 à 3,7 0/0, ce qui est faible. Au contraire, entre un examen de 10 jours et un examen de 20 jours, on observe une différence de mortalité de 8 0/0 à 10 0/0. De même,

entre 7 à 10 jours, la mortalité diffère de 5 à 7 o/o. Donc, si l'on veut faire rendre à l'examen toxicologique, tout ce qu'il peut donner, ce n'est pas pendant 7 jours qu'il faut examiner les animaux, mais pendant au moins 20 jours. Est-ce à dire que l'on aurait plus de chance d'éliminer les produits toxiques ou prétendus tels, par un examen de cette durée? Nous ne le croyons pas. La masse de produit mise en œuvre dans cette épreuve toxicologique est telle, que pour un produit toxique, la toxicité doit vraisemblablement apparaître immédiatement. Aussi, nous pensons que le terme de 7 jours est suffisant. On conçoit néanmoins combien est sévère l'essai prévu par les premiers auteurs.

Observons également que le pourcentage de survie (55,5 o/o) après 30 jours, pour une dose de 0 g. 75 par kilo, est identique à celui que l'on observe après un examen de 7 jours pour la dose de 1 g. (56,8 o/o). En principe, on pourrait donc se rallier à cette dose de 1 g. si, d'après nos propres expériences, les résultats étaient moins aberrants. En effet, avec la dose de 1 g. par kilo et par voie veineuse, la résistance individuelle paraît jouer ici un rôle prépondérant. Au contraire, avec la dose de 0 g. 75, on obtient des résultats réguliers. Cette dose n'est pas au seuil de la toxicité, puisque nous voyons que, pour une durée d'examen convenable, 50 o/o des animaux succombent. La dose de 0 g. 75 est donc une dose vraiment pré-toxique, pour laquelle il ne semble pas que l'on puisse considérer comme nulle l'influence possible d'une impureté, telle que l'acide anilarsinique par exemple ; si cette impureté se rencontre en proportion inacceptable, l'essai actuel est suffisant pour que soient évidentes les additions de toxicicité, qui résultent de la présence de l'impureté. D'ailleurs, en ce qui concerne spécialement l'acide anilarsinique, l'essai chimique préalable ferait de ce chef rejeter le produit.

C'est pourquoi, en fin de compte, nous ne pensons pas qu'il soit nécessaire, jusqu'à nouvel ordre, de modifier le contrôle toxicologique actuellement en usage. Nous concluons toutefois que l'examen chimique (teneur en arsenic, *teneur en eau*, réaction de l'acide anilarsinique) doit être très rigoureux. Une fois encore nous insistons sur le dosage de la teneur en eau, dont la présence en quantité supérieure à une demi-molécule d'eau ne saurait être admise ; elle est susceptible de fausser les résultats dans le sens d'une moindre toxicité.

B. **Sur notre technique pour faire les solutions de Tryparsamide destinées à l'examen toxicologique.** — Après nous être assurés par l'analyse chimique que le produit à examiner répond aux constantes chimiques exigées, voici comment nous opérons : peser

sur une balance de grande sensibilité, 10 g. de Tryparsamide. Verser ces 10 g. de produit dans une éprouvette stérilisée, bouchant à l'émeri et graduée jusqu'à 100 cm³. Boucher. Agiter. Laisser reposer quelques minutes. Parfaire le volume de la solution à 100 cm³. Agiter après avoir bouché. Attendre quelques minutes et s'assurer que le volume de 100 cm³ est bien exactement acquis. On peut encore agiter une fois ou deux, doucement. Pour l'injection, on verse la solution dans un verre de Bohême stérile. Un cm³ de cette solution contient exactement 10 cg. Cette solution est hypertonique, son point cryoscopique $\Delta = -$ 1°05, elle est dans le voisinage de la neutralité, en effet, son pH = 6,4. L'injection de ce liquide sera faite à des lapins, mâles de préférence, à jeun de 18 à 24 heures. En été, nous mettions deux à trois fois par jour de l'eau à la disposition de nos animaux. L'abreuvoir ne reste pas en permanence dans la cage. L'injection du toxique est poussée lentement, en 90 à 120 secondes.

Notre manière d'opérer diffère donc sensiblement de celle de MM. Pottier et Van den Branden. Ces auteurs en effet conseillent de dissoudre le produit dans dix fois son poids d'eau distillée. Quand on opère sur 10 g. de Tryparsamide, la solution de cette masse de substance dans 100 g. d'eau, aboutit à une solution dont le volume est de 105 cm³ 75 d'eau, pour une Tryparsamide ne *contenant qu'une demi-molécule d'eau*. Il en résulte que l'injection de 1 g. de substance par kilo, nécessite celle de 10 cm³ 575 de la solution. Il faut donc, pour faire l'injection à des animaux dont le poids n'est pas régulièrement de 2 kgs., un calcul plus délicat que celui nécessité par notre manière d'opérer. D'autre part, pour un animal de 2 kg., on doit s'y reprendre à deux fois pour pratiquer l'injection, le volume habituel des seringues dont nous disposons ne dépassant pas 20 cm³.

B. **Recherches de toxicité de la Tryparsamide pour la souris.** — Etant donnée la grande part que paraissent jouer dans le contrôle toxicologique réalisé sur le lapin, les différences de résistance individuelle de ces animaux aux toxiques, et considérant d'autre part l'impossibilité où se trouve l'expérimentateur de poursuivre, sur des lapins, des essais de toxicologie comportant un nombre suffisant d'animaux (30 en moyenne), nous avons pensé que la souris pouvait être substituée au lapin. Nous avons donc repris les recherches de toxicité de la Tryparsamide pour la souris.

Déjà en 1930, L. Launoy et A. Engler avaient poursuivi des recherches, dans le but de déterminer la résistance de la souris à la Tryparsamide. De même que, dans leurs essais avec le lapin, leur conclusion pour la souris (déduite de l'étude des produits de fabri-

cation antérieure), comparativement avec celle que nous allons tirer des expériences relatives à des Tryparsamides de fabrication actuelle. sont entachées d'erreur par excès.

En effet, ils estimaient que la dose de 0 g. 085, pour une souris de 20 g. et par voie veineuse, était la dose léthale 100 0/0. En 1923, FOURNEAU, NAVARRO-MARTIN, M. et Mme TRÉFOUEL (1), donnaient comme dose toxique pour une souris : 0 g. 04-0 g. 042. En 1929, pour GIEMSA, la dose toxique de la Tryparsamide pour la souris est de 0 g. 10 pour l'absorption par voie buccale. En 1919, BROWN et PEARCE l'avaient déterminée comme égale à 2 g. par kilo de souris, soit 0 g. 04 pour une souris de 20 g., par voie veineuse.

Voici les résultats obtenus sur les Tryparsamides, fabrication française de 1933 à mars 1935.

Nombre de souris traitées	Doses en cg. pour une souris de 20 g.	0/0 de survie après dix jours	0/0 de survie après trente jours
105	6	80	71
895	7	64	54
495	8	60	49
155	9	50	43
145	10	38	33

Ce tableau montre que la dose D_{1}^{50}, est égale à 0 g. 09, pour un examen de dix jours et pour une souris de 20 g. Il ne comporte pas de doses supérieures à 0 g. 10, parce que la quantité de souris injectées au-dessus de cette dose est sans rapport avec le nombre de souris injectées avec les doses inférieures. Toutefois, nous pouvons dire que les doses de 12 et 13 cg. sont compatibles avec un certain nombre de survies, non seulement pendant 10 jours, mais encore pendant 30 jours. Avec la dose de 14 cg. par contre, les souris ne survivent pas plus de quelques jours, ce nombre représente la dose de résistance maxima de la souris à la Tryparsamide. Ces résultats nous permettent-ils de fixer une épreuve toxicologique sur la souris?

Sans vouloir définir ici un essai sur la souris, nous devons toutefois dire que, à l'habituelle épreuve de 0 gr. 75 par kilo sur le lapin, nous joignons régulièrement depuis quelques mois, une épreuve de toxicité complémentaire sur la souris. Voici comment nous procédons. Un échantillon de Tryparsamide étant donné, on en fait une solution à 8 0/0 selon la technique habituelle. 8 cg. sont donc contenus dans 1 cm^3 de la solution. On injecte 8 cg. pour 20 g., à chaque souris, par voie veineuse. L'injection est pratiquée sur

30 animaux. On choisit des mâles. Ils sont mis à jeun quelques heures (5 à 6), avant l'injection. Normalement, l'épreuve à 8 cg. laisse après 10 jours de 17 à 22 animaux vivants, parfois plus. Si le pourcentage de 60 o/o environ n'est pas atteint, une seconde expérience est faite sur 10 animaux cette fois, avec la dose de 0 gr. 07 (solution à 7 o/o) qui, elle, doit donner 60 o/o. Si, par contre, la dose de 0 gr. 08 laisse un nombre de survies notablement supérieur à 60 o/o, on injecte dix nouvelles souris avec 0 gr. 09 (solution à 9 o/o). Ainsi, on obtient de cette manière la toxicité réelle de la Tryparsamide, examinée pour la souris.

Ces recherches sur la souris ne sont actuellement pour nous que des éléments de documentation; ils nous permettront de fixer ultérieurement un essai définitif, qui sera toujours opéré en comparaison avec un produit standard.

C. **Activité trypanocide de la Tryparsamide pour « Tr. brucei ».** — La dose stérilisante des souris infectées par notre souche de *Trypanosoma brucei* et traitées par voie veineuse, par la Tryparsamide, est de 16 mg. pour une souris de 20 g. Dans leur mémoire de 1930, L. Launoy et A. Engler donnaient comme dose active, sur *Tr. brucei*, 12 à 14 mg. Ils notaient qu'on peut observer une rechute après 14 mg. Depuis, nous avons vu qu'on peut même, de temps à autre, observer une rechute après 16 mg., cela vers le 14e jour. La stérilisation de souris infectées par *Tr. brucei*, n'est donc pas assurée d'une façon absolue, même avec 16 mg. Toutefois, nous pensons que cette dose peut être retenue comme étant la dose stérilisante, les rechutes étant d'une très grande rareté.

Avec des doses inférieures par contre, les rechutes sont nombreuses. Ainsi, avec la dose de *dix milligrammes*, sur 100 souris traitées, 71 seulement survivent après 30 jours, donc on a seulement 71 o/o de stérilisations.

Avec la dose de *douze milligrammes*, sur 102 souris traitées, on compte 93 survies après trente jours, soit 91 o/o de stérilisations. Avec la dose de *quatorze milligrammes*, une expérience récente nous a donnée 12 stérilisations sur 13 animaux traités. Les rechutes avec les doses de 10 et 12 mg. sont précoces, elles sont notées entre le 6e et le 10e jour.

Nous déterminons le coefficient d'activité trypanocide de la Tryparsamide sur *Tr. brucei* infectant la souris, par la technique suivante. Deux groupes de 5 souris sont infectées par voie veineuse avec 1/4 de centimètre cube d'une dilution de sang parasité, contenant 4 à 5 trypanosomes par champ. Nous opérons par infection massive qui, 16 à 18 heures après, est visible dans le sang de l'animal infecté, à la densité de 3 à 8 trypanosomes par champ

(oculaire 1, objectif 7, NACHET). Le premier groupe est traité par la dose de 14 milligrammes et le second par la dose de 16 milligrammes pour une souris de 20 g.

Le coefficient d'activité trypanocide sera déterminé en prenant comme dose stérilisante, celle qui *stérilise* les 5 souris au moins *pendant trente jours*, et comme dose toxique celle qui permet la *survie de 50-60 o/o* des animaux injectés, *au moins pendant trente jours*.

Dans ces conditions, pour une dose stérilisante de *quatorze à seize milligrammes* et une dose toxique de *huit à neuf centigrammes*, le $\frac{C}{T}$ est compris entre $\frac{1}{5}$ et $\frac{1}{6,4}$.

N. B. — Nous rappelons pour mémoire que le coefficient thérapeutique de la Tryparsamide établi par BROWN et PEARCE en 1919, était de $\frac{1}{10}$; pour FOURNEAU et ses collaborateurs (1) il était égal en 1923 à $\frac{1}{3}$ pour *Tr. brucei*, même souche que la nôtre); il était $\frac{1}{2}$ pour GIEMSA en 1929 (2), sur une souche de *Tr. brucei* — 30; enfin pour L. LAUNOY et A. ENGLER, il fut trouvé égal à $\frac{1}{4,2}$ en 1930.

(1) *Ann. Institut. Pasteur*, 1923, p. 567.
(2) *Arch. f. Sch. u. Trop. Hyg.*, 1929, supplément au vol. 33, p. 130 (*Verhandl. d. deutsch. Trop. Gesell*).

ERRATA

Au mémoire de M. L. LAUNOY, n° 4, 10 avril 1935, pp. 324-329.

Page 324, ligne 11, lire : antimoine trithioglycolamide, *au lieu de* antimoine trithioglysalamide.

Page 325, troisième avant-dernière ligne, lire : antimoine thiomalate de lithium 0 g. 0013 à 0 g. 0019, *au lieu de* 0 g. 0014 à 0 g. 0018.

Page 326, sixième avant-dernière ligne, lire : 0 g. 0003 d'Sb, *au lieu de* 0 g. 0002.

Page 327, ligne 11, lire : parasites, *au lieu de* parasitées, et quatrième avant-dernière ligne, lire : « 48 heures après l'orsanine, la souris non blanchie par l'As ne l'est pas par l'antimoine », *au lieu de* « 48 heures après l'orsanine, ne l'est pas par l'antimoine ».

Page 329, dernière ligne, lire : 0 g. 003, *au lieu de* 0 g. 0003.

Le Gérant : G. MASSON

LAVAL. — IMPRIMERIE BARNÉOUD.